



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 499 795** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 411/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 241/12 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011142654/04, 30.06.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.06.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

04.07.2005 EP 05106037.4

04.07.2005 EP 05106038.2

18.10.2005 EP 05109674.1

29.05.2006 EP 06114615.5

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:

2007147044 30.06.2006

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2013 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 27.11.2013 Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2005009976 A, 03.02.2005. Rival Y et al.

Journal of Medicinal Chemistry, 1998, vol.41,

pp.311-317, compound 11. WO 03066604 A,

14.08.2003. WO 2005028438 A1, 10.02.2005. GB

1345880 A, 06.02.1974. Contreras J.-M. et al.

Journal of Medicinal Chemistry, 1999, vol.42, no.4,

pp.730-741, tables. Parrot I et al, Synthesis, 1999,

no.7, pp.1163-1168, (см. прод.)

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-

ПАТЕНТ", И.И. Липатовой

(72) Автор(ы):

ХОЛЬВЕГ Рольф (DK),

АНДЕРСЕН Кнуд Эрик (DK),

СЁРЕНСЕН Ян Линди (DK),

ЛУНДБЕК Жан Мари (DK)

(73) Патентообладатель(и):

Хай Пойнт Фармасьютикалс, ЛЛС (US)

(54) АНТАГОНИСТЫ ГИСТАМИНОВЫХ H3-РЕЦЕПТОРОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям, которые взаимодействуют с H3-гистаминовым рецептором и содержат в своей структуре пиридиновое кольцо. Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции для модуляции H3-гистаминовых рецепторов, содержащей соединения, описанные выше. Технический результат: описанные соединения являются полезными в лечении ряда

заболеваний или состояний, при которых взаимодействия с H3-гистаминовым рецептором являются благоприятными, таким образом, данные соединения могут найти применение, например, в лечении заболеваний центральной нервной системы, периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы, пульмональной системы, желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы. 2 н. и 7 з.п. ф-лы, 216 пр.

(56) (продолжение):

table 2, compound 1. Klauschenz E et al, European Journal of Medicinal Chemistry, 1994, vol.29, no.3, pp.175-184, table 1, compound 61. Contreras J.-M. et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2001, vol.44, no.17, pp.2707-2718, tables. Brown D. J. et al, Australian Journal of Chemistry, 1981, vol.34, no.11, pp.2423-2429, table 1. Database Beilstein, BRN 4870130 1991, abstract. Database Beilstein, BRN 6398075 1988, abstract. Coppola G.M. et al. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1980, vo.17, no.7, pp.1479-1482, compound 7C. Werbel L.M. et al. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1979, vol.16, no.5, pp.881-894, compounds 13, 22, 30, 32. Database Beilstein, BRN 4182175 1991, abstract. Database Beilstein, Citation No. 5688187, BRN 4807006 1989, abstract. Steck E.A. et al. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1975, vol.12, no.5, pp.1009-1013, page 1011. WO 0066578 A, 09.11.2000. US 2004023946 A1, 05.02.2004. Lumma W.C. et al. Journal of Medicinal Chemistry, 1978, vol.21, no.6, pp.536-542, table 1, compound 3p. US 3886161 A, 27.05.1975. US 4616014 A, 07.10.1986. Kawaguchi K et al, European Journal of Pharmacology, 1999, vol.364, no.2-3, pp.99-105, compound BW619C89. Tafesse L et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004, vol.14, no.22, pp.5513-5519, scheme 2, compound 6. Haugwitz R.D. et al, Journal of Medicinal Chemistry, 1982, vol.25, no.8, pp.969-974, table 1, compound 16. Levay B et al. Journal of Physical Chemistry. A Molecules, Spectroscopy, Kinetics, Environment and General Theory, 2004, vol.108, pp.1753-1756, compound 3. Adam I et al, Synlett, 2004, no.11, pp.2031-2033, table 1, compound 6c, 6d. US 4251658 A, 17.02.1981. DE 2824764 A1, 20.12.1979. EA 005160 B1, 30.12.2004.

R U 2 4 9 9 7 9 5 C 2

R U 2 4 9 9 7 9 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 213/74 (2006.01)*A61P 3/00* (2006.01)*C07D 401/04* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 405/04* (2006.01)*C07D 411/04* (2006.01)*C07D 413/14* (2006.01)*C07D 413/04* (2006.01)*C07D 241/12* (2006.01)*A61K 31/4427* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2011142654/04, 30.06.2006**(24) Effective date for property rights:
30.06.2006

Priority:

(30) Convention priority:

04.07.2005 EP 05106037.4**04.07.2005 EP 05106038.2****18.10.2005 EP 05109674.1****29.05.2006 EP 06114615.5**Number and date of priority of the initial application,
from which the given application is allocated:**2007147044 30.06.2006**(43) Application published: **27.04.2013 Bull. 23**(45) Date of publication: **27.11.2013 Bull. 33**

Mail address:

**197101, Sankt-Peterburg, a/ja 128, "ARS-
PATENT", I.I. Lipatovoj**

(72) Inventor(s):

**KhOL'VEG Rol'f (DK),
ANDERSEN Knud Ehrrik (DK),
SERENSEN Jan Lindi (DK),
LUNDBEK Zhan Mari (DK)**

(73) Proprietor(s):

Khaj Pojnt Farmas'jutikals, LLS (US)(54) **HISTAMINE H3 RECEPTOR ANTAGONISTS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present compounds can be used, for
example, in treating diseases of the central nervous
system, peripheral nervous system, cardiovascular
system, pulmonary system, gastrointestinal system and

the endocrine system.

EFFECT: described compounds are useful in
treating a range of diseases or conditions in which
interaction with the histamine H3 receptor is beneficial.

9 cl, 216 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, к применению
5 этих соединений в фармацевтических композициях, к фармацевтическим
композициям, содержащим данные соединения, и к методикам лечения, в которых
применяют эти соединения или композиции. Настоящие соединения показывают
10 высокую селективную аффинность связывания с H3-гистаминовым рецептором,
что свидетельствует об антагонистической, обратной агонистической или
агонистической активности в отношении H3-гистаминового рецептора. В
результате, данные соединения являются полезными в лечении заболеваний или
15 расстройств, связанных с H3-гистаминовым рецептором.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

О существовании H3-гистаминового рецептора известно уже нескольких лет,
20 и данный рецептор является актуальным для разработки новых лекарств. Недавно
клонирован H3-гистаминовый рецептор человека. H3-гистаминовый рецептор
представляет собой пресинаптический ауторецептор, обнаруженный как в
25 центральной, так и периферической нервной системе, коже и в таких органах, как
легкие, кишечник, возможно селезенка и желудочно-кишечный тракт. Данные,
полученные в последнее время, дают возможность предположить, что H3-рецептор
проявляет внутреннюю конститутивную активность, *in vitro*, а также *in vivo* (то есть
30 он является активным в отсутствии агониста). Соединения, действующие в
качестве обратных агонистов, могут ингибировать данную активность. Показано,
что H3-гистаминовый рецептор регулирует высвобождение гистамина, а также
других нейромедиаторов, таких как серотонин и ацетилхолин. Поэтому можно
35 ожидать, что антагонист или обратный агонист H3-гистаминового рецептора будет
увеличивать высвобождение этих нейромедиаторов в головном мозге. Агонист H3-
гистаминового рецептора, наоборот, вызывает ингибирование биосинтеза
гистамина и ингибирование высвобождения гистамина, а также других
40 нейромедиаторов, таких как серотонин и ацетилхолин. Эти данные дают
возможность предположить, что агонисты, обратные агонисты и антагонисты H3-
гистаминового рецептора могли бы являться важными медиаторами нейрональной

активности. Соответственно, H3-гистаминовый рецептор представляет собой важную мишень для новых лекарств.

Принимая во внимание существующий в данной области техники интерес к агонистам, обратным агонистам и антагонистам H3-гистаминового рецептора, следует заметить, что новые соединения, которые взаимодействуют с H3-гистаминовым рецептором, являлись бы весьма желательным вкладом в развитие данной области техники. В нескольких публикациях раскрыто получение и применение H3-агонистов и -антагонистов гистамина. Большинство из них представляют собой имидазольные производные. Однако недавно описаны неимидазольные лиганды H3-гистаминового рецептора (смотри, например, Linney *et al.*, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2362-2370; US 6316475, WO 01/66534 и WO 01/74810).

В WO 00/66578 заявлены некоторые 3- или 4-(имидазол-2-ил)пиридины, замещенные в 4-й позиции имидазольного кольца. Отмечено, что млекопитающие, имеющие заболевание или состояние, обусловленное NPY (нейропептидом Y), можно лечить таким соединением.

В ранее поданной заявке авторов изобретения WO 2003/066604 (внутренняя ссылка: 6447) заявлены некоторые пиперазины, замещенные в 1-й и 4-й позициях.

В ранее поданной заявке авторов изобретения WO 2005/009976 A1 (внутренняя ссылка: 6739) заявлены некоторые 3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-6-фенилпиперазины, замещенные в пара-положении фенильного кольца. В описании изобретения для полученных соединений не приведено никаких фармакологических данных.

В WO 2005/028438 заявлены некоторые пиперидины, замещенные в 1-й и 4-й позиции.

Задача данного изобретения состоит в том, чтобы устранить или компенсировать по меньшей мере некоторые недостатки прототипа. Поэтому не все задачи, упомянутые ниже, могут быть выполнены таким образом, что добиться полного устранения или компенсации этих недостатков. Другие задачи данного изобретения упомянуты ниже.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В структурных формулах, приведенных в данном описании и проходящих через все описания настоящего изобретения, нижеприведенные термины имеют следующие указанные значения:

Термин "гидрокси" должен означать радикал -ОН, термин "окси" должен означать радикал -О-, термин "оксо" должен означать радикал =О, термин "карбонил" должен означать радикал -C(=O)-, термин "сульфинил" должен означать радикал -(S=O)-, термин "сульфонил" должен означать радикал -S(=O)₂-, термин "карбоксо" должен означать радикал -(C=O)O- и -C(=O)ОН, термин "амино" должен означать радикал -NH₂, термин "нитро" должен означать радикал -NO₂, и термин "циано" должен означать радикал -CN.

Термин "C₂₋₆-алкенил" в контексте данного описания означает разветвленную или нормальную углеводородную группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь, например C₂₋₆-алкенил, C₃₋₆-алкенил и тому подобное. Типичными примерами являются этенил (или винил), пропенил (например проп-1-енил и проп-2-енил), бутадиенил (например бута-1,3-диенил), бутенил (например бут-1-ен-1-ил и бут-2-ен-1-ил), пентенил (например пент-1-ен-1-ил и пент-2-ен-2-ил), гексенил (например гекс-1-ен-2-ил и гекс-2-ен-1-ил), 1-этилпроп-2-енил, 1,1-(диметил)проп-2-енил, 1-этилбут-3-енил, 1,1-(диметил)бут-2-енил и тому подобное.

Аналогично, термин "C₃₋₈-алкенил" в контексте данного описания означает разветвленную или нормальную углеводородную группу, имеющую от 3 до 8 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь, например C₃₋₆-алкенил и тому подобное. Типичными примерами являются пропенил (например проп-1-енил и проп-2-енил), бутадиенил (например бута-1,3-диенил), бутенил (например бут-1-ен-1-ил и бут-2-ен-1-ил), пентенил (например пент-1-ен-1-ил и пент-2-ен-2-ил), гексенил (например гекс-1-ен-2-ил и гекс-2-ен-1-ил), 1-этилпроп-2-енил, 1,1-(диметил)проп-2-енил, 1-этилбут-3-енил, 1,1-(диметил)бут-2-енил и тому подобное.

Термин "C₁₋₆-алкокси" в контексте данного описания относится к радикалу C₁₋₆-алкил-О-. Типичными примерами являются метокси, этокси, пропокси (например 1-пропокси и 2-пропокси), бутокси (например 1-бутокси, 2-бутокси и 2-метил-2-пропокси), пентокси (1-пентокси и 2-пентокси), гексокси (1-гексокси и 3-гексокси) и тому подобное.

Термин "C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкил" в контексте данного описания относится к C₁₋₆-алкилу, замещенному C₁₋₆-алкокси при любом атоме углерода. Типичными примерами являются метоксиметил, этоксиметил, 2-метоксиэтил, 2-этоксиэтил, 3-метоксипроп-1-ил и тому подобное.

Термин "C₁₋₆-алкоксикарбонил" в контексте данного описания относится к радикалу C₁₋₆-алкокси-C(=O)-. Типичными примерами являются метоксикарбонил, этоксикарбонил, 1-пропоксикарбонил, 2-пропоксикарбонил, 1-бутоксикарбонил, 2-

бутоксикарбонил, 2-метил-2-пропоксикарбонил, 3-метилбутоксикарбонил, 1-гексоксикарбонил и тому подобное.

5 Термин "C₁₋₆-алкил" в контексте данного описания означает насыщенную разветвленную или нормальную углеводородную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, например C₁₋₃-алкил, C₁₋₄-алкил, C₂₋₆-алкил, C₃₋₆-алкил и тому подобное. Типичными примерами являются метил, этил, пропил (например проп-1-ил и проп-2-ил (или изопропил)), бутил (например 2-метилпроп-2-ил (или *трет*-бутил), бут-1-ил и бут-2-ил), пентил (например пент-1-ил, пент-2-ил и пент-3-ил), 2-метилбут-1-ил, 3-метилбут-1-ил, гексил (например гекс-1-ил), гептил (например гепт-1-ил) и тому подобное.

15 Аналогично, термин "C₁₋₈-алкил" в контексте данного описания означает насыщенную разветвленную или нормальную углеводородную группу, имеющую от 1 до 8 атомов углерода, например C₁₋₃-алкил, C₁₋₄-алкил, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкил, C₃₋₆-алкил, C₁₋₈-алкил и тому подобное. Типичными примерами являются метил, этил, пропил (например проп-1-ил и проп-2-ил (или изопропил)), бутил (например 2-метилпроп-2-ил (или *трет*-бутил), бут-1-ил и бут-2-ил), пентил (например пент-1-ил, пент-2-ил и пент-3-ил), 2-метилбут-1-ил, 3-метилбут-1-ил, гексил (например гекс-1-ил), гептил (например гепт-1-ил), октил (например окт-1-ил) и тому подобное.

20 Термин "C₁₋₆-алкилкарбонил" в контексте данного описания относится к радикалу C₁₋₆-алкил-C(=O)-. Типичными примерами являются ацетил (например метилкарбонил), пропионил (например этилкарбонил), бутаноил (например проп-1-илкарбонил и проп-2-илкарбонил) и тому подобное.

25 Термин "C₁₋₆-алкилкарбониламино" в контексте данного описания относится к радикалу C₁₋₆-алкил-C(=O)-NH-. Типичными примерами являются ацетиламино, пропиониламино, пивалоиламино, валероиламино и тому подобное.

30 Термин "C₁₋₆-алкилкарбониламино-C₁₋₆-алкил" в контексте данного описания относится к C₁₋₆-алкилу, замещенному при любом атоме углерода C₁₋₆-алкилкарбониламино. Типичными примерами являются ацетиламинометил, 1-(ацетиламино)этил, пропиониламинометил и тому подобное.

35 Термин "C₁₋₆-алкилкарбоксо" в контексте данного описания относится к радикалу C₁₋₆-алкил-C(=O)O-. Типичными примерами являются метилкарбоксо, этилкарбоксо, пропилкарбоксо (например проп-1-илкарбоксо, проп-2-илкарбоксо) и тому подобное.

40 Термин "C₁₋₆-алкилсульфанил" в контексте данного описания относится к радикалу C₁₋₆-алкил-S-. Типичными примерами являются метилтио, этилтио,

пропилтио (например 1-пропилтио, 2-пропилтио и 3-пропилтио), бутилтио, пентилтио, гексилтио и тому подобное.

5 Термин "C₁₋₆-алкилсульфинил" в контексте данного описания относится к радикалу C₁₋₆-алкил-S(=O)-. Типичными примерами являются метилсульфинил, этилсульфинил, пропилсульфинил, бутилсульфинил, пентилсульфинил, гексилсульфинил и тому подобное.

10 Термин "C₁₋₆-алкилсульфонил" в контексте данного описания относится к радикалу C₁₋₆-алкил-S(=O)₂-. Типичными примерами являются метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, бутилсульфонил, пентилсульфонил, гексилсульфонил и тому подобное.

15 Термин "C₃₋₈-алкинил" в контексте данного описания означает разветвленную или нормальную углеводородную группу, имеющую от 3 до 8 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Типичными примерами являются пропинил (например проп-1-инил и проп-2-инил), бутинил (например бут-1-инил и бут-2-инил), пентинил (например пент-1-инил и пент-2-инил), гексинил (например гекс-1-инил и гекс-2-инил), 1-этилпроп-2-инил, 1,1-(диметил)проп-2-инил, 1-этилбут-3-инил, 1,1-(диметил)бут-2-инил и тому подобное.

25 В контексте данного описания подразумевается, что термин "арил" включает моноциклические, бициклические или полициклические карбоциклические ароматические кольца. Типичными примерами являются фенил, нафтил (например нафт-1-ил и нафт-2-ил), антрил (например антр-1-ил и антр-9-ил), фенантрил (например фенантр-1-ил и фенантр-9-ил) и тому подобное. Подразумевается, что арил также включает моноциклические, бициклические или полициклические карбоциклические ароматические кольца, замещенные карбоциклическими ароматическими кольцами. Типичными примерами являются бифенил (например бифенил-2-ил, бифенил-3-ил и бифенил-4-ил), фенилнафтил (например 1-фенилнафт-2-ил и 2-фенилнафт-1-ил) и тому подобное. Подразумевается, что арил также включает частично насыщенные бициклические или полициклические карбоциклические кольца по меньшей мере с одной ненасыщенной группировкой (например с бензо-группировкой). Типичными примерами являются инданил (например индан-1-ил, индан-5-ил), инденил (например инден-1-ил и инден-5-ил), 1,2,3,4-тетрагидронафтил (например 1,2,3,4-тетрагидронафт-1-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафт-2-ил и 1,2,3,4-тетрагидронафт-6-ил), 1,2-дигидронафтил (например 1,2-дигидронафт-1-ил, 1,2-дигидронафт-4-ил и 1,2-дигидронафт-6-ил), флуоренил (например флуорен-1-ил, флуорен-4-ил и флуорен-9-ил) и тому подобно.

40

45

50

бициклические или полициклические карбоциклические ароматические кольца, содержащие одну или две мостиковые связи. Типичными примерами являются бензонорборнил (например бензонорборн-3-ил и бензонорборн-6-ил), 1,4-этанол-1,2,3,4-тетрагидронафт-2-ил и 1,4-этанол-1,2,3,4-тетрагидронафт-10-ил) и тому подобное. Подразумевается, что арил также включает частично насыщенные бициклические или полициклические карбоциклические ароматические кольца, содержащие один или более чем один спиро-атом. Типичными примерами являются спиро[циклопентан-1,1'-индан]-4-ил, спиро[циклопентан-1,1'-инден]-4-ил, спиро[пиперидин-4,1'-индан]-1-ил, спиро[пиперидин-3,2'-индан]-1-ил, спиро[пиперидин-4,2'-индан]-1-ил, спиро[пиперидин-4,1'-индан]-3'-ил, спиро[пирролидин-3,2'-индан]-1-ил, спиро[пирролидин-3,1'-(3',4'-дигидронафталин)]-1-ил, спиро[пиперидин-3,1'-(3',4'-дигидронафталин)]-1-ил, спиро[пиперидин-4,1'-(3',4'-дигидронафталин)]-1-ил, спиро[имидазолидин-4,2'-индан]-1-ил, спиро[пиперидин-4,1'-инден]-1-ил и тому подобное.

Термин "арил-С₁₋₆-алкоксикарбонил" в контексте данного описания относится к радикалу арил-С₁₋₆-алкокси-С(=О)-. Типичными примерами являются бензилоксикарбонил, фенилэтоксикарбонил (например (2-фенилэтокси)карбонил и (1-фенилэтокси)карбонил) и тому подобное.

Термин "арилкарбонил" в контексте данного описания относится к радикалу арил-С(=О)-. Типичными примерами являются бензоил, нафтилкарбонил, 4-фенилбензоил, антрилкарбонил, фенантрилкарбонил и тому подобное.

Термин "арилкарбониламино" в контексте данного описания относится к радикалу арил-С(=О)-NH-. Типичными примерами являются бензоиламино, нафтилкарбониламино, 4-фенилбензоиламино и тому подобное.

Термин "арилкарбониламино-С₁₋₆-алкил" в контексте данного описания относится к С₁₋₆-алкилу, замещенному при любом атоме углерода арилкарбониламино. Типичными примерами являются бензоиламинометил, нафтилкарбониламинометил, 2-(4-фенилбензоиламино)этил и тому подобное.

Термин "арилсульфонил" в контексте данного описания относится к радикалу арил-S(=O)₂-. Типичными примерами являются фенилсульфонил, (4-метилфенил)сульфонил, (4-хлорфенил)сульфонил, нафтилсульфонил и тому подобное.

Термин "циано-С₁₋₆-алкил" в контексте данного описания относится к С₁₋₆-алкилу, замещенному при любом(ых) атоме(ах) углерода циано. Типичными примерами являются цианометил, 2-цианоэтил и тому подобное.

Термин "C₃₋₈-циклоалкенил" в контексте данного описания означает частично насыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, имеющее от 3 до 8 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Типичными примерами являются циклопропил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, циклогекс-1,3-диенил и тому подобное.

Очевидно, что термин "C₃₋₈-циклоалкенил-C₁₋₃-алкил" представляет собой комбинацию терминов C₃₋₈-циклоалкенил и C₁₋₃-алкил. Типичными примерами являются циклопентен-1-илметил, 3-(циклогексен-1-ил)пропил и тому подобное.

Термин "C₃₋₈-циклоалкил" в контексте данного описания означает насыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, имеющее от 3 до 8 атомов углерода, например C₃₋₆-алкил и тому подобное. Типичными примерами являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и тому подобное. Подразумевается, что C₃₋₈-циклоалкил также означает насыщенное бициклическое карбоциклическое кольцо, имеющее от 4 до 8 атомов углерода. Типичными примерами являются декагидронафталинил, бицикло[3.3.0]октанил и тому подобное. Подразумевается, что C₃₋₈-циклоалкил также означает насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее от 3 до 8 атомов углерода и содержащее один или два углеродных мостика. Типичными примерами являются адамантил, норборнанил, нортрицикл, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[2.2.2]октанил, трицикло[5.2.1.0/2,6]деканил, бицикло[2.2.1]гептил и тому подобное. Подразумевается, что C₃₋₈-циклоалкил также означает насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее от 3 до 8 атомов углерода и содержащее один или более чем один спиро-атом. Типичными примерами являются спиро[2.5]октанил, спиро[4.5]деканил и тому подобное.

Очевидно, что, термин "C₃₋₈-циклоалкил-C₁₋₃-алкил" представляет собой комбинацию терминов C₃₋₈-циклоалкил и C₁₋₃-алкил. Типичными примерами являются циклопропилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклопентилпроп-1-ил, 1-циклогексилэтил, адамантилметил и тому подобное.

Типичными примерами "C₃₋₈-циклоалкилкарбониламино-C₁₋₆-алкила" в контексте данного описания являются циклопентилкарбониламино-метил, 3-(циклогексилкарбониламино)пропил и тому подобное.

Термин "галогено-C₁₋₆-алкил" в контексте данного описания относится к C₁₋₆-алкилу, замещенному один или более раз при любом(ых) атоме(ах) углерода любым галогеном. Типичными примерами являются трифторметил, 2,2,2-трифторэтил и тому подобное.

Термин "галогено-С₁₋₆-алкокси" в контексте данного описания относится к С₁₋₆-алкокси, замещенному один или более раз при любом(ых) атоме(ах) углерода любым галогеном. Типичными примерами являются трифторметокси и 2,2,2-трифторэтокси и тому подобное.

Термин "галоген" или "галогено" означает фтор, хлор, бром или иод.

В контексте данного описания подразумевается, что термин "гетероарил" включает моноциклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или более чем один гетероатом, выбранный из азота, кислорода, серы, SO и S(=O)₂. Типичными примерами являются пирролил (например пиррол-1-ил, пиррол-2-ил и пиррол-3-ил), фуранил (например фуран-2-ил и фуран-3-ил), тиенил (например тиен-2-ил и тиен-3-ил), оксазолил (например оксазол-2-ил, оксазол-4-ил и оксазол-5-ил), тиазолил (например тиазол-2-ил, тиазол-4-ил и тиазол-5-ил), имидазолил (например имидазол-2-ил, имидазол-4-ил и имидазол-5-ил), пиразолил (например пиразол-1-ил, пиразол-3-ил и пиразол-5-ил), изоксазолил (например изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил и изоксазол-5-ил), изотиазолил (например изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил и изотиазол-5-ил), 1,2,3-триазолил (например 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил и 1,2,3-триазол-5-ил), 1,2,4-триазолил (например 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил и 1,2,4-триазол-5-ил), 1,2,3-оксадиазолил (например 1,2,3-оксадиазол-4-ил и 1,2,3-оксадиазол-5-ил), 1,2,4-оксадиазолил (например 1,2,4-оксадиазол-3-ил и 1,2,4-оксадиазол-5-ил), 1,2,5-оксадиазолил (например 1,2,5-оксадиазол-3-ил и 1,2,5-оксадиазол-4-ил), 1,3,4-оксадиазолил (например 1,3,4-оксадиазол-2-ил и 1,3,4-оксадиазол-5-ил), 1,2,3-тиадиазолил (например 1,2,3-тиадиазол-4-ил и 1,2,3-тиадиазол-5-ил), 1,2,4-тиадиазолил (например 1,2,4-тиадиазол-3-ил и 1,2,4-тиадиазол-5-ил), 1,2,5-тиадиазолил (например 1,2,5-тиадиазол-3-ил и 1,2,5-тиадиазол-4-ил), 1,3,4-тиадиазолил (например 1,3,4-тиадиазол-2-ил и 1,3,4-тиадиазол-5-ил), тетразолил (например тетразол-1-ил и тетразол-5-ил), пиранил (например пиран-2-ил), пиридинил (например пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил), пиридазинил (например пиридазин-2-ил и пиридазин-3-ил), пиримидинил (например пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил и пиримидин-5-ил), пиразинил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,3,5-триазинил, тиадиазинил, азецинил, азецинил и тому подобное. Подразумевается, что гетероарил также включает бициклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или более чем один гетероатом, выбранный из азота, кислорода, серы, S(=O) и S(=O)₂. Типичными примерами являются индолил (например индол-1-ил, индол-2-ил, индол-3-ил и индол-5-ил), изоиндолил, бензофуранил (например бензо[b]фуран-2-ил,

бензо[b]фуран-3-ил, бензо[b]фуран-5-ил, бензо[c]фуран-2-ил, бензо[c]фуран-3-ил и бензо[c]фуран-5-ил), бензотиенил (например бензо[b]тиен-2-ил, бензо[b]тиен-3-ил, бензо[b]тиен-5-ил, бензо[c]тиен-2-ил, бензо[c]тиен-3-ил и бензо[c]тиен-5-ил), индазолил (например индазол-1-ил, индазол-3-ил и индазол-5-ил), индолизинил (например индолизин-1-ил и индолизин-3-ил), бензопиранил (например бензо[b]пиран-3-ил, бензо[b]пиран-6-ил, бензо[c]пиран-1-ил и бензо[c]пиран-7-ил), бензимидазолил (например бензимидазол-1-ил, бензимидазол-2-ил и бензимидазол-5-ил), бензотиазолил (например бензотиазол-2-ил и бензотиазол-5-ил), бензизотиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксазинил, бензотриазолил, нафтиридинил (например 1,8-нафтиридин-2-ил, 1,7-нафтиридин-2-ил и 1,6-нафтиридин-2-ил), фталазинил (например фталазин-1-ил и фталазин-5-ил), птеридинил, пуринил (например пурин-2-ил, пурин-6-ил, пурин-7-ил, пурин-8-ил и пурин-9-ил), хиназолинил (например хиназолин-2-ил, хиназолин-4-ил и хиназолин-6-ил), циннолинил, хинолинил (например хинолин-2-ил, хинолин-3-ил, хинолин-4-ил и хинолин-6-ил), изохинолинил (например изохинолин-1-ил, изохинолин-3-ил и изохинолин-4-ил), хиноксалинил (например хиноксалин-2-ил и хиноксалин-5-ил), пирролопиридинил (например пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[2,3-c]пиридинил и пирроло[3,2-c]пиридинил), фуропиридинил (например фуро[2,3-b]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил и фуро[3,2-c]пиридинил), тиенопиридинил (например тиено[2,3-b]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил и тиено[3,2-c]пиридинил), имидазопиридинил (например имидазо[4,5-b]пиридинил, имидазо[4,5-c]пиридинил, имидазо[1,5-a]пиридинил и имидазо[1,2-a]пиридинил), имидазопиримидинил (например имидазо[1,2-a]пиримидинил и имидазо[3,4-a]пиримидинил), пиазолопиридинил (например пиазоло[3,4-b]пиридинил, пиазоло[3,4-c]пиридинил и пиазоло[1,5-a]пиридинил), пиазолопиримидинил (например пиазоло[1,5-a]пиримидинил и пиазоло[3,4-d]пиримидинил), тиазолопиридинил (например тиазоло[3,2-d]пиридинил), тиазолопиримидинил (например тиазоло[5,4-d]пиримидинил), имидазотиазолил (например имидазо[2,1-b]тиазолил), триазолопиридинил (например триазоло[4,5-b]пиридинил), триазолопиримидинил (например 8-азапуринил) и тому подобное. Подразумевается, что гетероарил также включает полициклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или более чем один гетероатом, выбранный из азота, кислорода, серы, S(=O) и S(=O)₂. Типичными примерами являются карбазолил (например карбазол-2-ил, карбазол-3-ил, карбазол-9-ил), феноксазинил (например феноксазин-10-ил), феназинил (например феназин-5-ил), акридинил (например акридин-9-ил и акридин-10-ил), фенотиазинил

(например фенотиазин-10-ил), карболинил (например пиридо[3,4-b]индол-1-ил, пиридо[3,4-b]индол-3-ил), фенантролинил (например фенантролин-5-ил) и тому подобное. Подразумевается, что гетероарил также включает частично насыщенные моноциклические, бициклические или полициклические гетероциклические кольца, содержащие один или более чем один гетероатом, выбранный из азота, кислорода, серы, S(=O) и S(=O)₂. Типичными примерами являются пирролинил, пиразолинил, имидазолинил (например 4,5-дигидроимидазол-2-ил и 4,5-дигидроимидазол-1-ил), индолинил (например 2,3-дигидроиндол-1-ил и 2,3-дигидроиндол-5-ил), дигидробензофуранил (например 2,3-дигидробензо[b]фуран-2-ил и 2,3-дигидробензо[b]фуран-4-ил), дигидробензотиенил (например 2,3-дигидробензо[b]тиен-2-ил и 2,3-дигидробензо[b]тиен-5-ил), 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]фуран-5-ил), дигидробензопиранил (например 3,4-дигидробензо[b]пиран-3-ил, 3,4-дигидробензо[b]пиран-6-ил, 3,4-дигидробензо[c]пиран-1-ил и дигидробензо[c]пиран-7-ил), оксазолинил (например 4,5-дигидрооксазол-2-ил, 4,5-дигидрооксазол-4-ил и 4,5-дигидрооксазол-5-ил), изоксазолинил, оксазепинил, 2,4-диоксодигидропиримидин-3-ил, тетрагидроиндазолил (например 4,5,6,7-тетрагидроиндазол-1-ил, 4,5,6,7-тетрагидроиндазол-3-ил, 4,5,6,7-тетрагидроиндазол-4-ил и 4,5,6,7-тетрагидроиндазол-6-ил), тетрагидробензимидазолил (например 4,5,6,7-тетрагидробензимидазол-1-ил и 4,5,6,7-тетрагидробензимидазол-5-ил), тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридил (например 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пирид-1-ил, 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пирид-5-ил и 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пирид-6-ил), тетрагидрохинолинил (например 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил и 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил), тетрагидроизохинолинил (например 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил), тетрагидрохиноксалинил (например 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 5,6,7,8-тетрагидрохиноксалинил), 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил, бензо[1,3]диоксол-4-ил, бензо[1,3]диоксол-5-ил, бензо[1,3]диоксол-2-ил, 3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил и тому подобное. Подразумевается, что гетероарил также включает частично насыщенные бициклические или полициклические гетероциклические кольца, содержащие один или более чем один спиро-атом. Типичными примерами являются спиро[изохинолин-3,1'-циклогексан]-1-ил, спиро[пиперидин-4,1'-бензо[с]тиофен]-1-ил, спиро[пиперидин-4,1'-бензо[с]фуран]-1-ил, спиро[пиперидин-4,3'-бензо[b]фуран]-1-ил, спиро[пиперидин-4,3'-coumarin]-1-ил и тому подобное.

Термин "гетероарилкарбонил" в контексте данного описания относится к радикалу гетероарил-C(=O)-. Типичными примерами являются пиридинилкарбонил (например пиридин-2-илкарбонил и пиридин-4-илкарбонил), хинолинилкарбонил (например 2-(хинолин-2-ил)карбонил и 1-(хинолин-2-ил)карбонил), имидазолилкарбонил (например имидазол-2-илкарбонил и имидазол-5-илкарбонил) и тому подобное.

Термин "гетероарилкарбониламино" в контексте данного описания относится к радикалу гетероарил-C(=O)-NH-. Типичными примерами являются пиридинилкарбониламино (например пиридин-2-илкарбониламино и пиридин-4-илкарбониламино), хинолинилкарбониламино (например 2-(хинолин-2-ил)карбониламино и 1-(хинолин-2-ил)карбониламино) и тому подобное.

Термин "гетероарилкарбониламино-C₁₋₆-алкил" в контексте данного описания относится к C₁₋₆-алкилу, замещенному при любом атоме углерода гетероарилкарбониламино. Типичными примерами являются пиридинилкарбониламинометил (например пиридин-2-илкарбониламинометил и пиридин-4-илкарбониламинометил), 2-(хинолинилкарбониламино)этил (например 2-(2-(хинолин-2-ил)карбониламино)этил и 2-(1-(хинолин-2-ил)карбониламино)этил) и тому подобное.

Термин "гетероциклил" в контексте данного описания означает насыщенное 3-8-членное моноциклическое кольцо, содержащее один или более чем один гетероатом, выбранный из азота, кислорода, серы, S(=O) и S(=O)₂. Типичными примерами являются азиридинил (например азиридин-1-ил), азетидинил (например азетидин-1-ил и азетидин-3-ил), оксетанил, пирролидинил (например пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил и пирролидин-3-ил), 2-оксо-пирролидин-1-ил, 2,5-диоксо-пирролидин-1-ил, имидазолидинил (например имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил и имидазолидин-4-ил), 2,4-диоксо-имидазолидин-3-ил, 2,4-диоксо-1-метилимидазолидин-3-ил, 2,4-диоксо-1,5,5-триметилимидазолидин-3-ил, 2,4-диоксо-5,5-диметилимидазолидин-3-ил, оксазолидинил (например оксазолидин-2-ил, оксазолидин-3-ил и оксазолидин-4-ил), 2-оксо-оксазолидин-3-ил, тиазолидинил (например тиазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил и тиазолидин-4-ил), 2,4-диоксо-тиазазолидин-3-ил, изотиазолидинил, 1,1-диоксо-изотиазолидин-2-ил, 1,1-диоксо-[1,2,5]тиадиазолидин-2-ил, пиперидинил (например пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил и пиперидин-4-ил), 2-оксо-пиперидин-1-ил, 2,6-диоксо-пиперидин-1-ил, гомопиперидинил (например гомопиперидин-1-ил, гомопиперидин-2-ил, гомопиперидин-3-ил и гомопиперидин-4-ил), пиперазинил (например пиперазин-1-ил и пиперазин-2-ил), морфолинил (например морфолин-2-

ил, морфолин-3-ил и морфолин-4-ил), 2-оксо-[1,3]оксазинан-3-ил, тиоморфолинил (например тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил и тиоморфолин-4-ил), 1-оксо-тиоморфолинил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, тетрагидрофуранил (например тетрагидрофуран-2-ил и тетрагидрофуран-3-ил), тетрагидротиенил, тетрагидро-1,1-диоксотиенил, тетрагидропиранил (например 2-тетрагидропиранил), тетрагидротиопиранил (например 2-тетрагидротиопиранил), 1,4-диоксанил, 1,3-диоксанил и тому подобное. Подразумевается, что гетероциклил также означает насыщенное 6-12-членное бициклическое кольцо, содержащее один или более чем один гетероатом, выбранный из азота, кислорода, серы, S(=O) и S(=O)₂. Типичными примерами являются октагидроиндолил (например октагидроиндол-1-ил, октагидроиндол-2-ил, октагидроиндол-3-ил и октагидроиндол-5-ил), декагидрохинолинил (например декагидрохинолин-1-ил, декагидрохинолин-2-ил, декагидрохинолин-3-ил, декагидрохинолин-4-ил и декагидрохинолин-6-ил), декагидрохиноксалинил (например декагидрохиноксалин-1-ил, декагидрохиноксалин-2-ил и декагидрохиноксалин-6-ил) и тому подобное. Подразумевается, что гетероциклил также означает насыщенное 6-12-членное кольцо, содержащее один или более чем один гетероатом, выбранный из азота, кислорода, серы, S(=O) и S(=O)₂, и имеющее одну или две мостиковые связи. Типичными примерами являются 3-азабицикло[3.2.2]нонил, 2-азабицикло[2.2.1]гептил, 3-азабицикло[3.1.0]гексил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, атропинил, тропинил, хинуклидинил, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октанил и тому подобное. Подразумевается, что гетероциклил также означает 6-12-членное насыщенное кольцо, содержащее один или более чем один гетероатом, выбранный из азота, кислорода, серы, S(=O) и S(=O)₂, и содержащее один или более чем один спиро-атом. Типичными примерами являются 1,4-диоксаспиро[4.5]деканил (например 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-2-ил и 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-7-ил), 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил (например 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-2-ил и 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил), 8-азаспиро[4.5]деканил (например 8-азаспиро[4.5]декан-1-ил и 8-азаспиро[4.5]декан-8-ил), 2-азаспиро[5.5]ундеканил (например 2-азаспиро[5.5]ундекан-2-ил), 2,8-диазаспиро[4.5]деканил (например 2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил и 2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил), 2,8-диазаспиро[5.5]ундеканил (например 2,8-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил), 1,3,8-триазаспиро[4.5]деканил (например 1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-1-ил и 1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-3-ил, 1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил) и тому подобное.

Термин "гетероциклил-С₁₋₆-алкокси" в контексте данного описания относится к радикалу гетероциклил-С₁₋₆-алкокси. Типичными примерами являются пиперидин-1-илметокси, 2-(пиперидин-1-ил)этокси, 3-(пиперидин-1-ил)проп-3-окси, пиперазин-1-илметокси, 2-(пиперазин-1-ил)этокси, 3-(пиперазин-1-ил)проп-3-окси, морфолин-4-илметокси, 2-(морфолин-4-ил)этокси, 3-(морфолин-4-ил)проп-3-окси и тому подобное.

Термин "гетероциклил-С₁₋₆-алкил" в контексте данного описания относится к радикалу гетероциклил-С₁₋₆-алкил. Типичными примерами являются пиперидин-1-илметил, 2-(пиперидин-1-ил)этил, 3-гидрокси-3-(пиперидин-1-ил)пропил, пиперазин-1-илметил, 2-(пиперазин-1-ил)этил, 3-гидрокси-3-(пиперазин-1-ил)пропил, морфолин-4-илметил, 2-(морфолин-4-ил)этил, 3-гидрокси-3-(морфолин-4-ил)пропил и тому подобное.

Термин "гетероциклилкарбонил" в контексте данного описания относится к радикалу гетероциклил-С(=O)-. Типичными примерами являются пиперидинилкарбонил (например пиперидин-2-илкарбонил, пиперидин-3-илкарбонил и пиперидин-4-илкарбонил), пиперазинилкарбонил (например пиперазин-1-илкарбонил и пиперазин-2-илкарбонил) и тому подобное.

Термин "гидрокси-С₁₋₆-алкил" в контексте данного описания относится к С₁₋₆-алкилу, замещенному один или более раз при любом(ых) атоме(ах) углерода гидроксильной группой. Типичными примерами являются гидроксиметил, гидроксиэтил (например 1-гидроксиэтил и 2-гидроксиэтил) и тому подобное.

Термин "*N*-(С₁₋₆-алкилкарбонил)-*N*-(С₁₋₆-алкил)амино" в контексте данного описания означает аминогруппу с двумя заместителями, а именно С₁₋₆-алкилкарбонильной группой и С₁₋₆-алкильной группой. Аналогично, следующие термины включают группы, где аминогруппа имеет два заместителя: *N*-(С₃₋₈-циклоалкилкарбонил)-*N*-(С₁₋₆-алкил)амино и *N*-(С₃₋₈-циклоалкил-С₁₋₆-алкилкарбонил)-*N*-(С₁₋₆-алкил)амино. Аналогично, следующие термины включают группы, где имеется два заместителя у атома азота в амино-С₁₋₆-алкильной группировке: *N*-(С₁₋₆-алкилкарбонил)-*N*-(С₁₋₆-алкил)амино-С₁₋₆-алкил, *N*-(С₃₋₈-циклоалкилкарбонил)-*N*-(С₁₋₆-алкил)амино-С₁₋₆-алкил и *N*-(С₃₋₈-циклоалкил-С₁₋₆-алкилкарбонил)-*N*-(С₁₋₆-алкил)амино-С₁₋₆-алкил. Типичными примерами являются *N*-циклогексилкарбонил-*N*-метиламино, 2-(*N*-циклопентилкарбонил-*N*-метиламино)этил и тому подобное.

Термин "мостиковая связь" в контексте данного описания означает связь в насыщенном или частично насыщенном кольце между двумя атомами такого кольца, которые не являются соседними, через цепочку из 1 - 4 атомов, выбранных

из углерода, азота, кислорода и серы. Типичными примерами таких соединительных цепочек являются $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ и тому подобное.

5 Термин "спиро-атом" в контексте данного описания означает атом углерода в насыщенном или частично насыщенном кольце, который соединяет оба конца цепочки из 3 - 8 атомов, выбранных из углерода, азота, кислорода и серы. Типичными примерами являются $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$,
10 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ и тому подобное.

Термин "возможно замещенный" в контексте данного описания означает, что рассматриваемые группы являются либо незамещенными, либо замещенными одним или более чем одним определенным заместителем. Когда рассматриваемая(ые) группа(ы) замещена(ы) более чем одним заместителем, данные заместители могут быть одинаковыми или разными.

20 Некоторые из определенных терминов могут встречаться более одного раза в структурных формулах, и в таком случае каждый термин должен быть определен независимо другого.

Некоторые из определенных терминов могут встречаться в комбинациях, и необходимо понимать, что первый названный радикал является заместителем для радикала, называемого позднее, и точка замещения, то есть место присоединения к другой части молекулы, находится на последнем из названных радикалов.

30 Термин "сольват" в контексте данного описания означает комплекс определенной стехиометрии, образованный растворенным веществом (в данном случае соединением по настоящему изобретению) и растворителем. Растворителями являются растворители, обычно используемые в
35 фармацевтической области, например вода, этанол, уксусная кислота и тому подобное. Термин "гидрат" относится к комплексу, где молекула растворителя представляет собой молекулу воды.

40 Термин "лечение" в контексте данного описания означает ведение пациента и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, расстройством или состоянием. Подразумевается, что данный термин включает замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния, облегчение или
45 ослабление симптомов и осложнений и/или излечение или подавление заболевания, расстройства или состояния. Пациент, которого лечат, предпочтительно представляет собой млекопитающее, в частности человека.

50

5 Термины "заболевание", "состояние" и "расстройство" в контексте данного описания используются как взаимозаменяемые для обозначения состояния пациента, которое не является нормальным физиологическим состоянием человека.

10 Термин "лекарство" в контексте данного описания означает фармацевтическую композицию, подходящую для введения фармацевтически активного соединения пациенту.

15 Термин "пролекарство" в контексте данного описания включает биогидролизуемые амиды и биогидролизуемые сложные эфиры, а также включает (а) соединения, у которых биогидролизуемая функциональная группа такого пролекарства включена в соединение по настоящему изобретению, и (б) соединения, которые могут быть окислены или восстановлены биологически по данной функциональной группе с получением лекарственных веществ по настоящему изобретению. Примеры данных функциональных групп включают 1,4-дигидропиридин, *N*-алкилкарбонил-1,4-дигидропиридин, 1,4-циклогексадиен, *трет*-бутил и тому подобное.

25 Термин "биогидролизуемый сложный эфир" в контексте данного описания означает сложный эфир лекарственного вещества (в данном изобретении, соединения формулы I), который либо (а) не мешает проявлению биологической активности исходного вещества, а придает этому веществу полезные свойства *in vivo*, определяющие, например, длительность действия, начало действия и тому подобное, либо (б) является биологически неактивным, но легко превращается *in vivo*, в организме субъекта, в биологически активное начало. Преимущество этого состоит в том, что, например, биогидролизуемый сложный эфир при пероральном введении всасывается из кишечника и превращается в (I) в плазме. В данной области техники известно много таких примеров, которые включают, например, сложные низшие алкиловые эфиры (например C₁₋₄), сложные низшие ацилоксиалкиловые эфиры, сложные низшие алкоксиацилоксиалкиловые эфиры, алкоксиацилоксиэфиры, сложные алкилациламиноалкиловые эфиры и холиновые эфиры.

45 Термин "биогидролизуемый амид" в контексте данного описания означает амид лекарственного вещества (в данном изобретении, соединения общей формулы I), который либо (а) не мешает проявлению биологической активности исходного вещества, а придает этому веществу полезные свойства *in vivo*, определяющие, например, длительность действия, начало действия и тому подобное, либо (б) является биологически неактивным, но легко превращается *in*

50

vivo, в организме субъекта, в биологически активное начало. Преимущество этого состоит в том, что, например, биогидролизуемый амид при пероральном введении всасывается из кишечника и превращается в (I) в плазме. В данной области техники известно много таких примеров, которые включают, например, низшие алкилами́ды, амиды α-аминокислот, алкоксиа́цилами́ды и алкиламиноалкилкарбонилами́ды.

Термин "фармацевтически приемлемый" в контексте данного описания означает подходящий для нормального фармацевтического использования, то есть не вызывающий никаких нежелательных явлений у пациента и т.п.

Термин "эффективное количество" в контексте данного описания означает дозу, которая является достаточной для того, чтобы лечение пациента давало эффект в сравнении с отсутствием лечения.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения в контексте данного описания означает количество, достаточное для лечения, облегчения или частичного подавления клинических проявлений данного заболевания и его осложнений. Количество, достаточное для достижения указанных целей, определяют как "терапевтически эффективное количество". Эффективное количество в каждом случае обычно зависит от тяжести заболевания или повреждения, а также от массы и общего состояния субъекта. Обычно подразумевается, что определение подходящей дозы может быть выполнено с использованием стандартного экспериментирования, путем составления матрицы значений и тестирования различных точек данной матрицы, что полностью может быть выполнено квалифицированным врачом или ветеринаром, имеющим средний уровень компетентности.

Термин "метаболит" в контексте данного описания означает любое промежуточное соединение или продукт, являющиеся результатом метаболизма.

Термин "метаболизм" в контексте данного описания относится к биотрансформации лекарственного вещества (в данном изобретении, соединения общей формулы I), введенного пациенту.

Типичные примеры, приведенные выше, являются конкретными воплощениями данного изобретения.

Подразумевается, что в описанных далее примерах нижеприведенные термины имеют следующие общие значения: сут. означает сутки, г означает грамм(ы), ч означает час(ы), Гц означает герц, кДа означает килодальтон(ы), л означает литр(ы), М означает молярный, мбар означает миллибар, мг означает миллиграмм(ы), мин означает минута(ы), мл означает миллилитр(ы), мМ означает

миллимолярный, ммоль означает миллимоль(и), моль означает моль(и), н. означает нормальный, млн⁻¹ означает миллионная доля, psi означает фунт-сила на квадратный дюйм, АРСІ означает химическая ионизация при атмосферном давлении, ESI означает ионизация электрораспылением, в/в означает внутривенный, масса/заряд (m/z) означает отношение массы к заряду, т. пл./Т. пл. означает температура плавления, МС означает масс-спектрометрия, ЖХВД означает жидкостная хроматография высокого давления, RP означает обращенная фаза, ЖХВД-МС означает жидкостная хроматография высокого давления - масс-спектрометрия, ЯМР означает ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, р.о. означает пероральный, Rf означает относительная ТСХ-подвижность, rt означает комнатная температура, п/к означает подкожный, ТСХ означает тонкослойная хроматография, t_r означает время удержания, BOP означает (1-бензотриазолил)оксис(трис(диметиламино)фосфоний)гексафторфосфат, CDI означает карбонилдиимидазол, ДХМ означает дихлорметан, CH₂Cl₂ означает метилхлорид, DIBAL-H означает диизобутилалюминийгидрид, DBU означает 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, DEAD означает диэтилазодикарбоксилат, DIC означает 1,3-диизопропилкарбодиимид, DIPEA означает N,N-диизопропилэтиламин, DMA означает N,N-диметилацетамид, ДМФА означает N,N-диметилформамид, DMPU означает N,N'-диметилпропиленмочевина, 1,3-диметил-2-оксогексагидропиримидин, ДМСО означает диметилсульфоксид, EDAC означает 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид, Et₂O означает диэтиловый эфир, EtOAc означает этилацетат, HMPA означает триамид гексаметилфосфорной кислоты, HOAt означает 1-гидрокси-7-азабензотриазол, HOBT означает 1-гидроксibenзотриазол, LAH означает алюмогидрид лития (LiAlH₄), LDA означает диизопропиламид лития, MeCN означает ацетонитрил, MeOH означает метанол, NMM означает N-метилморфолин (4-метилморфолин), NMP означает N-метилпирролидин-2-он, TEA означает триэтиламин, TФУ означает трифторуксусная кислота, ТГФ означает тетрагидрофуран, THP означает тетрагидропиранил, TTFH означает фтор-N,N,N',N'-тетраметилформамидинийгексафторфосфат, CDCl₃ означает дейтерированный хлороформ, CD₃OD означает тетрадейтериометанол и ДМСО-d₆ означает гексадейтериодиметилсульфоксид.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к соединениям общей формулы I, описанным ниже в формуле изобретения. Соединения по данному изобретению структурно отличаются от известных соединений.

Изобретение также относится к применению указанных соединений в терапии, и в частности к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения.

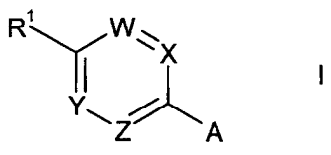
В другом воплощении изобретение относится к способам лечения, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества одного или более чем одного соединения формулы I.

В еще одном воплощении изобретение относится к применению соединений формулы I в изготовлении лекарств.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

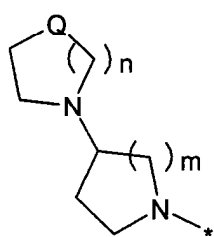
Вследствие взаимодействия с H3-гистаминовым рецептором соединения по данному изобретению, такие, как определено ниже в формуле изобретения и в других местах данного описания изобретения, являются полезными в лечении различных состояний и расстройств, при которых взаимодействие с H3-гистаминовым рецептором является благоприятным. Соответственно, данные соединения могут найти применение, например, в лечении заболеваний центральной нервной системы, периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы, пульмональной системы, желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы.

В одном из воплощений данное изобретение относится к соединению общей формулы I:

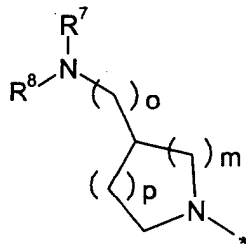


где каждый из W, X, Y, Z независимо друг от друга представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$ или $-N=$ (то есть азот) при условии, что по меньшей мере один из символов W, X, Y или Z должен представлять собой группировку $-N=$; R^2 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, галогено- C_{1-6} -алкил или галогено- C_{1-6} -алкокси; R^1 представляет собой возможные варианты (1) и (2): где вариант (1) представляет собой группу общей формулы $-NR^3R^4$, где R^3 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил или C_{3-8} -циклоалкил; и R^4

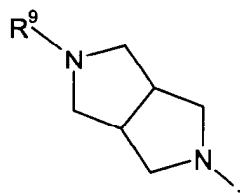
представляет собой C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил или C₃₋₈-циклоалкил, каждый из которых замещен группой, выбранной из -NR⁵R⁶ и гетероциклила; R⁵ и R⁶ независимо представляют собой водород или C₁₋₆-алкил; и где вариант (2) представляет собой группу одной из общих формул II - VII:



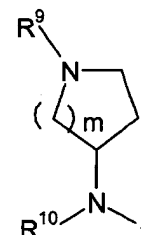
II



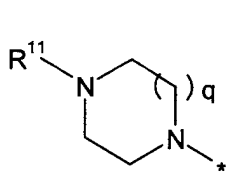
III



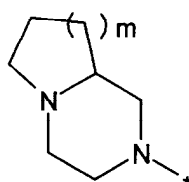
IV



V



VI



VII

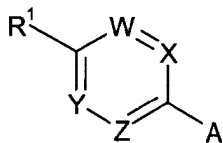
где звездочка указывает позицию свободной связи (а не метильную группу), и где m имеет значение 0 (ноль), 1, 2 или 3; n имеет значение 1, 2 или 3; o имеет значение 0 (ноль), 1, 2, 3 или 4; p имеет значение 0 (ноль), 1 или 2; q имеет значение 1 или 2; Q представляет собой группировку формулы -CH₂-, -O-, -S- или >NR³, где R³ является таким, как определено выше; каждый из R⁷ и R⁸ независимо друг от друга представляет собой водород или C₁₋₆-алкил, или R⁷ и R⁸ вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать группу гетероциклила; R⁹ представляет собой C₁₋₆-алкил или C₃₋₈-циклоалкил, оба из которых могут быть замещены группой общей формулы -NR⁷R⁸, где R⁷ и R⁸ являются такими, как определено выше; R¹⁰ представляет собой водород или C₁₋₆-алкил; R¹¹ представляет собой водород, C₁₋₈-алкил, C₃₋₈-алкенил, C₃₋₈-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил, C₃₋₈-циклоалкенил, C₃₋₈-циклоалкил-C₁₋₃-алкил или C₃₋₈-циклоалкенил-C₁₋₃-алкил, или C₁₋₆-алкил или C₃₋₈-циклоалкил, оба из которых замещены по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксигруппы, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилкарбонила, циано, -NR⁵R⁶, -C(=O)NR⁵R⁶, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, C₁₋₆-алкилсульфонила, арилсульфонила, гетероциклилкарбонила, C₁₋₆-алкоксикарбонила, арил-C₁₋₆-алкоксикарбонила, гетероарила и гетероциклила, который (гетероциклил) может быть замещен C₁₋₆-

алкилом, где это применимо; R⁵ и R⁶ являются такими, как определено выше; А представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых возможно может быть замещен одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из R¹²; R¹² представляет собой галоген, гидроксид, циано, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, галогено-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, галогено-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилсульфонил, C₁₋₆-алкилсульфинил, -V-(CH₂)_s-(C=O)_r-NR¹³R¹⁴, C₁₋₆-алкилкарбонил, C₁₋₆-алкоксикарбонил, C₁₋₆-алкилкарбоксил, циано-C₁₋₆-алкил, гидроксид-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкилкарбониламино, N-(C₁₋₆-алкилкарбонил)-N-(C₁₋₆-алкил)амино, C₁₋₆-алкилкарбониламино-C₁₋₆-алкил или N-(C₁₋₆-алкилкарбонил)-N-(C₁₋₆-алкил)амино-C₁₋₆-алкил; или гетероцикл-C₁₋₆-алкил, гетероцикл-C₁₋₆-алкокси, гетероциклкарбонил, C₃₋₈-циклоалкилкарбониламино, N-(C₃₋₈-циклоалкилкарбонил)-N-(C₁₋₆-алкил)амино, C₃₋₈-циклоалкилкарбониламино-C₁₋₆-алкил или N-(C₃₋₈-циклоалкилкарбонил)-N-(C₁₋₆-алкил)амино-C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил-C₁₋₆-алкилкарбониламино, N-(C₃₋₈-циклоалкил-C₁₋₆-алкилкарбонил)-N-(C₁₋₆-алкил)амино, C₃₋₈-циклоалкил-C₁₋₆-алкилкарбониламино-C₁₋₆-алкил или N-(C₃₋₈-циклоалкил-C₁₋₆-алкилкарбонил)-N-(C₁₋₆-алкил)амино-C₁₋₆-алкил, арилкарбониламино, арил-C₁₋₆-алкилкарбониламино, арилкарбониламино-C₁₋₆-алкил, арил-C₁₋₆-алкилкарбониламино-C₁₋₆-алкил, гетероарилкарбониламино или гетероарилкарбониламино-C₁₋₆-алкил, где каждый из указанного арила, гетероарила, C₃₋₈-циклоалкила и гетероцикла возможно может быть замещен галогеном, гидроксидом, циано, C₁₋₆-алкилом, C₃₋₈-циклоалкилом, галогено-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкокси, галогено-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилсульфонил, C₁₋₆-алкилсульфинил, C₁₋₆-алкилкарбонил, C₁₋₆-алкоксикарбонил, C₁₋₆-алкилкарбоксил, циано-C₁₋₆-алкилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом или C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкилом; или арил или гетероарил, каждый из которых может быть замещен галогеном, гидроксидом, карбоксил, нитро, циано, C₁₋₆-алкилом, C₃₋₈-циклоалкилом, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилсульфонил, C₁₋₆-алкилсульфинил, C₁₋₆-алкилкарбонил, C₁₋₆-алкилкарбониламино, C₁₋₆-алкилкарбониламино-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкоксикарбонил, C₁₋₆-алкилкарбоксил, галогено-C₁₋₆-алкилом, галогено-C₁₋₆-алкокси, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкилом, арилом, арилкарбониламино, арилкарбониламино-C₁₋₆-алкилом, гетероарилом, гетероарилкарбониламино, гетероарилкарбониламино-C₁₋₆-алкилом или -(CH₂)_s-(C=O)_r-NR¹³R¹⁴; r имеет значение 0 (ноль) или 1; s имеет значение 0 (ноль), 1, 2 или 3; V представляет собой связь или группировку формулы, -O-, -S- или >NR³, где R³ является таким, как определено выше; R¹³ представляет собой водород, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил или C₁₋₆-алкилкарбонил; R¹⁴ представляет

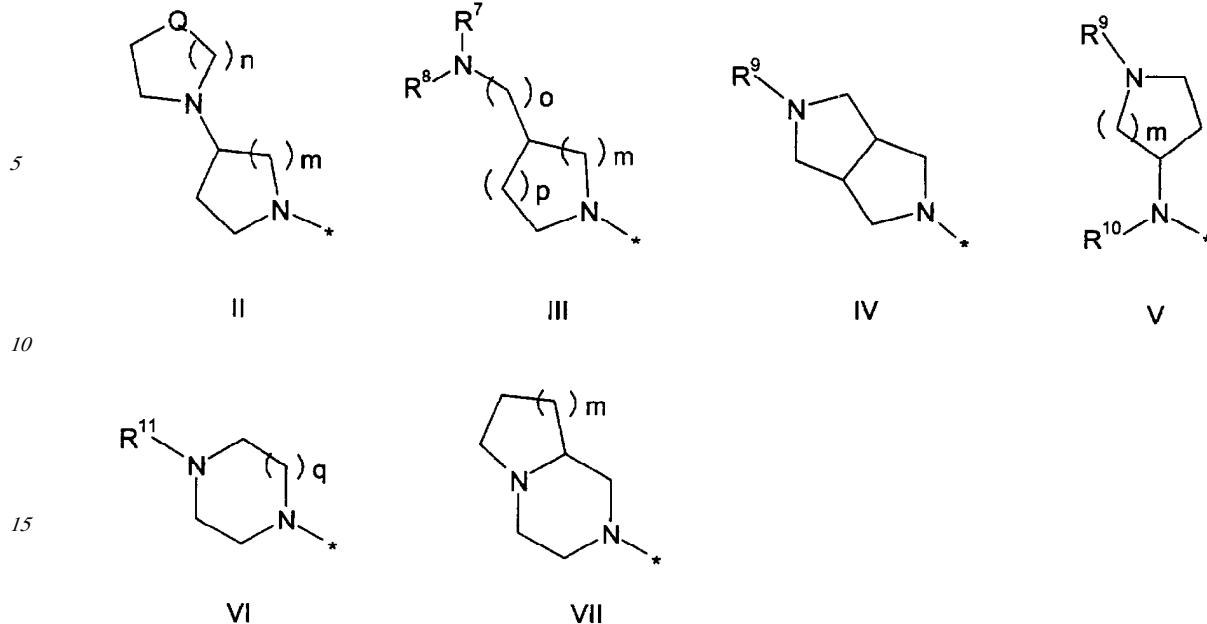
собой водород, C₁₋₆-алкил или C₃₋₈-циклоалкил при условии, что R¹⁴ представляет собой водород, когда R¹³ представляет собой C₁₋₆-алкилкарбонил; или R¹³ и R¹⁴ вместе с присоединенным азотом могут образовывать группу гетероциклила; и его фармацевтически приемлемым солям и сольватам; при следующих условиях (а) – (ж): (а) когда R¹ представляет собой группу формулы VI; W представляет собой -N=; каждый из X, Y и Z представляет собой группировку общей формулы -C(R²)=; где R² является таким, как определено выше; A не может являться имидазолилом; (б) когда R¹ представляет собой группу формулы VI; q имеет значение 1; X представляет собой -C(R²)=; R¹¹ представляет собой разветвленный C₄₋₆-алкил, разветвленный C₄₋₆-алкенил, разветвленный C₄₋₆-алкинил, C₃₋₅-циклоалкил, C₃₋₇-циклоалкенил, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкил или C₃₋₆-циклоалкенил-C₁₋₃-алкил; и каждый из W, Y, Z представляет собой группировку формулы -C(R²)= или -N=; где R² является таким, как определено выше; R¹² не может являться галогеном, гидроксидом, трифторметилом, трифторметоксидом, C₁₋₆-алкоксидом, C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C₃₋₈-циклоалкилом или группой формулы -V-(CH₂)_s-(C=O)_r-NR¹³R¹⁴, где V представляет собой связь, где каждый из g и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R¹³ и R¹⁴ представляет собой водород или C₁₋₆-алкил; (в) когда R¹ представляет собой группу формулы VII; m имеет значение 1, 2 или 3; X представляет собой группировку формулы -C(R²)=; и каждый из W, Y, Z представляет собой группировку формулы -C(R²)= или -N=; где R² является таким, как определено выше; R¹² не может являться галогеном, гидроксидом, трифторметилом, трифторметоксидом, C₁₋₆-алкоксидом, C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C₃₋₈-циклоалкилом или группой формулы -V-(CH₂)_s-(C=O)_r-NR¹³R¹⁴, где V представляет собой связь, каждый из g и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R¹³ и R¹⁴ представляет собой водород или C₁₋₆-алкил; (г) когда R¹ представляет собой группу формулы VI; q имеет значение 1; R¹¹ представляет собой этил, *n*-пропил или изопропил; каждый из Y и Z представляет собой -N=; X представляет собой группировку формулы -C(R²)=, и W представляет собой группировку формулы -C(R²)= или -N=; где R² является таким, как определено выше; R¹² не может являться галогеном, гидроксидом, трифторметилом, трифторметоксидом, C₁₋₆-алкоксидом, C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C₃₋₈-циклоалкилом или группой формулы -(CH₂)_s-(C=O)_r-NR¹³R¹⁴, где каждый из g и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R¹³ и R¹⁴ представляет собой водород или C₁₋₆-алкил; (д) когда R¹ представляет собой группу формулы VII; m имеет значение 1, 2 или 3; каждый из Y и Z представляет собой -N=; X представляет собой группировку формулы -C(R²)=; и

W представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$ или $-N=$; где R^2 является таким, как определено выше; R^{12} не может являться галогеном, гидроксигруппой, трифторметилом, трифторметокси, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C_{3-8} -циклоалкилом или группой формулы $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где каждый из r и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R^{13} и R^{14} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил; (е) когда R^1 представляет собой группу формулы VI, q имеет значение 1, каждый из X и W представляет собой группировку общей формулы $-C(R^2)=$, где R^2 является таким, как определено выше, каждый из Y и Z представляет собой $-N=$, R^{11} представляет собой изопропил, и A представляет собой фенил, R^{12} не может являться фтором, бромом, иодом, гидроксигруппой, трифторметокси, C_{2-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилом, C_{2-6} -алкилсульфанилом, C_{2-6} -алкилсульфинилом, C_{2-6} -алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C_{3-8} -циклоалкилом или группой формулы $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где каждый из r и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R^{13} и R^{14} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил; и (ж) когда каждый из X и Z представляет собой $-C(R^2)=$; и один или оба из W и Y представляют собой $-N=$; R^1 не может являться группой формулы II, где m имеет значение 2.

В одном из воплощений данное изобретение относится к соединению общей формулы I, максимально соответствующей п. 1 формулы изобретения:



где каждый из W, X, Y, Z независимо друг от друга представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$ или $-N=$ (то есть азот) при условии, что по меньшей мере один из символов W, X, Y или Z должен представлять собой группировку $-N=$; R^2 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, галогено- C_{1-6} -алкил или галогено- C_{1-6} -алкокси; R^1 представляет собой возможные варианты (1) и (2): где вариант (1) представляет собой группу общей формулы $-NR^3R^4$, где R^3 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил или C_{3-8} -циклоалкил и R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил или C_{3-8} -циклоалкил, каждый из которых замещен группой, выбранной из $-NR^5R^6$ и гетероциклила; R^5 и R^6 независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил; и вариант (2) представляет собой группу одной из общих формул II - VII:



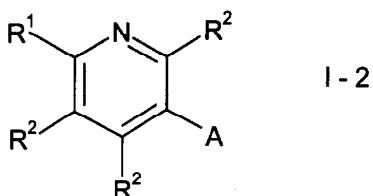
где звездочка указывает позицию свободной связи (а не метильную группу), и где m имеет значение 0 (ноль), 1, 2 или 3; n имеет значение 1, 2 или 3; o имеет значение 0 (ноль), 1, 2, 3 или 4; p имеет значение 0 (ноль), 1 или 2; q имеет значение 1 или 2; Q представляет собой группировку формулы $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ или $>NR^3$, где R^3 является таким, как определено выше; каждый из R^7 и R^8 независимо друг от друга представляет собой водород или C_{1-6} -алкил, или R^7 и R^8 вместе с азотом, к которому они присоединены, могут образовывать группу гетероциклила; R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-8} -циклоалкил, оба из которых могут быть замещены группой общей формулы $-NR^7R^8$, где R^7 и R^8 являются такими, как определено выше; R^{10} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил; R^{11} представляет собой водород, C_{1-8} -алкил, C_{3-8} -алкенил, C_{3-8} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -циклоалкенил, C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил или C_{3-8} -циклоалкенил- C_{1-3} -алкил, или C_{1-6} -алкил или C_{3-8} -циклоалкил, оба из которых замещены по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилкарбонила, циано, $-NR^5R^6$, $-C(=O)NR^5R^6$, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, C_{1-6} -алкилсульфонила, арилсульфонила, гетероциклилкарбонила, C_{1-6} -алкоксикарбонила, арил- C_{1-6} -алкоксикарбонила, гетероарила и гетероциклила, который (гетероциклил) может быть замещен C_{1-6} -алкилом, где это применимо; R^5 и R^6 являются такими, как определено выше; A представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых возможно может быть замещен одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из R^{12} ; R^{12} представляет собой галоген, гидроксигруппу, циано, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -

циклоалкил, галогено- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, галогено- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилсульфонил, C_{1-6} -алкилсульфинил, $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} -алкилкарбонил, C_{1-6} -алкоксикарбонил, C_{1-6} -алкилкарбоксо, циано- C_{1-6} -алкил, гидроксо- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкилкарбониламино или C_{1-6} -алкилкарбониламино- C_{1-6} -алкил; или гетероциклил- C_{1-6} -алкил, гетероциклил- C_{1-6} -алкокси, гетероциклилкарбонил, арилкарбониламино, арилкарбониламино- C_{1-6} -алкил, гетероарилкарбониламино или гетероарилкарбониламино- C_{1-6} -алкил, где каждый из указанного арила, гетероарила и гетероциклила возможно может быть замещен галогеном, гидроксо, циано, C_{1-6} -алкилом, C_{3-8} -циклоалкилом, галогено- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкокси, галогено- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилсульфонил, C_{1-6} -алкилсульфинил, C_{1-6} -алкилкарбонил, C_{1-6} -алкоксикарбонил, C_{1-6} -алкилкарбоксо, циано- C_{1-6} -алкилом, гидроксо- C_{1-6} -алкилом или C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкилом; или арил или гетероарил, каждый из которых может быть замещен галогеном, гидроксо, карбоксо, нитро, циано, C_{1-6} -алкилом, C_{3-8} -циклоалкилом, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилсульфонил, C_{1-6} -алкилсульфинил, C_{1-6} -алкилкарбонил, C_{1-6} -алкилкарбониламино, C_{1-6} -алкилкарбониламино- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкоксикарбонил, C_{1-6} -алкилкарбоксо, галогено- C_{1-6} -алкилом, галогено- C_{1-6} -алкокси, гидроксо- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкилом, арилом, арилкарбониламино, арилкарбониламино- C_{1-6} -алкилом, гетероарилом, гетероарилкарбониламино, гетероарилкарбониламино- C_{1-6} -алкилом или $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$; г имеет значение 0 (ноль) или 1; s имеет значение 0 (ноль), 1, 2 или 3; R^{13} представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил или C_{1-6} -алкилкарбонил; R^{14} представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{3-8} -циклоалкил при условии, что R^{14} представляет собой водород, когда R^{13} представляет собой C_{1-6} -алкилкарбонил; или R^{13} и R^{14} вместе с присоединенным азотом могут образовывать группу гетероциклила; и его фармацевтически приемлемым солям и сольватам; при следующих условиях (а) - (ж): (а) когда R^1 представляет собой группу формулы VI; W представляет собой $-N=$; каждый из X, Y и Z представляет собой группировку общей формулы $-C(R^2)=$; где R^2 является таким, как определено выше; A не может являться имидазолилом; (б) когда R^1 представляет собой группу формулы VI; q имеет значение 1; X представляет собой $-C(R^2)=$; R^{11} представляет собой разветвленный C_{4-6} -алкил, разветвленный C_{4-6} -алкенил, разветвленный C_{4-6} -алкинил, C_{3-5} -циклоалкил, C_{3-7} -циклоалкенил, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил или C_{3-6} -циклоалкенил- C_{1-3} -алкил; и каждый из W, Y, Z представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$ или $-N=$; где R^2 является таким, как определено выше; R^{12} не может являться галогеном, гидроксо, трифторметилом, трифторметокси, C_{1-6} -

алкокси, C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C₃₋₈-циклоалкилом или группой формулы $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где каждый из г и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R¹³ и R¹⁴ представляет собой водород или C₁₋₆-алкил; (в) когда R¹ представляет собой группу формулы VII; m имеет значение 1, 2 или 3; X представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$; и каждый из W, Y, Z представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$ или $-N=$; где R² является таким, как определено выше; R¹² не может являться галогеном, гидроксидом, трифторметилом, трифторметоксидом, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C₃₋₈-циклоалкилом или группой формулы $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где каждый из г и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R¹³ и R¹⁴ представляет собой водород или C₁₋₆-алкил; (г) когда R¹ представляет собой группу формулы VI; q имеет значение 1; R¹¹ представляет собой этил, n-пропил или изопропил; каждый из Y и Z представляет собой $-N=$; X представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$, и W представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$ или $-N=$; где R² является таким, как определено выше; R¹² не может являться галогеном, гидроксидом, трифторметилом, трифторметоксидом, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C₃₋₈-циклоалкилом или группой формулы $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где каждый из г и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R¹³ и R¹⁴ представляет собой водород или C₁₋₆-алкил; (д) когда R¹ представляет собой группу формулы VII; m имеет значение 1, 2 или 3; каждый из Y и Z представляет собой $-N=$; X представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$; и W представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$ или $-N=$; где R² является таким, как определено выше; R¹² не может являться галогеном, гидроксидом, трифторметилом, трифторметоксидом, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C₃₋₈-циклоалкилом или группой формулы $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где каждый из г и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R¹³ и R¹⁴ представляет собой водород или C₁₋₆-алкил; (е) когда R¹ представляет собой группу формулы VI, q имеет значение 1, каждый из X и W представляет собой группировку общей формулы $-C(R^2)=$, где R² является таким, как определено выше, каждый из Y и Z представляет собой $-N=$, R¹¹ представляет собой изопропил, и A представляет собой фенил, R¹² не может являться фтором, бромом, иодом, гидроксидом, трифторметоксидом, C₂₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилом, C₂₋₆-алкилсульфанилом, C₂₋₆-алкилсульфинилом, C₂₋₆-алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C₃₋₈-циклоалкилом или группой формулы $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где каждый из г и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R¹³ и R¹⁴ представляет собой водород или

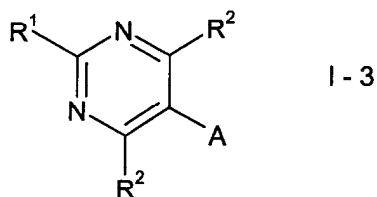
C₁₋₆-алкил; и (ж) когда каждый из X и Z представляет собой -C(R²)=; и один или оба из W и Y представляют собой -N=; R¹ не может являться группой формулы II, где m имеет значение 2.

В одном из воплощений данного изобретения изобретение относится к соединениям, где W представляет собой -N=; и каждый из X, Y и Z представляет собой группировку общей формулы -C(R²)=, где R² является таким, как определено в данном описании; имеющим общую формулу I-2:



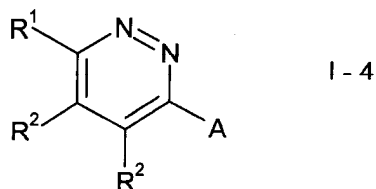
где A и R¹ являются такими, как определено в данном описании, и три символа R² обозначают одинаковые или разные R², и каждый из них является таким, как определено в данном описании.

В одном из воплощений данного изобретения данное изобретение относится к соединениям, где каждый из W и Y представляет собой -N=; и каждый из X и Z представляет собой группировку общей формулы -C(R²)=, где R² является таким, как определено в данном описании; имеющим общую формулу I-3:



где A и R¹ являются такими, как определено в данном описании, и два символа R² обозначают одинаковые или разные R², и каждый из них является таким, как определено в данном описании.

В одном из воплощений данного изобретения данное изобретение относится к соединениям, где каждый из W и X представляет собой -N=; и каждый из Y и Z представляет собой группировку общей формулы -C(R²)=, где R² является таким, как определено в данном описании; имеющим общую формулу I-4:

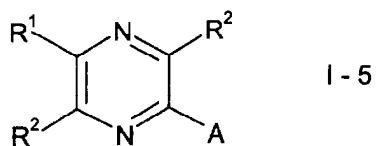


где A и R¹ являются такими, как определено в данном описании, и два символа R² обозначают одинаковые или разные R², и каждый из них является таким, как определено в данном описании.

5

В одном из воплощений данного изобретения данное изобретение относится к соединениям, где каждый из W и Z представляет собой -N=; и каждый из X и Y представляет собой группировку общей формулы -C(R²)=, где R² является таким, как определено в данном описании; имеющим общую формулу I-5:

10



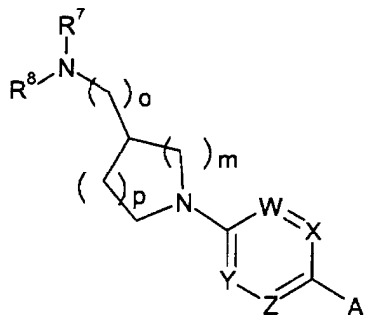
15

где A и R¹ являются такими, как определено в данном описании, и два символа R² обозначают одинаковые или разные R², и каждый из них является таким, как определено в данном описании.

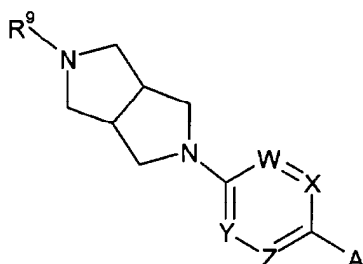
20

В одном из воплощений данного изобретения данное изобретение относится к соединениям, имеющим одну из общих формул I-6a, I-6b или I-6c:

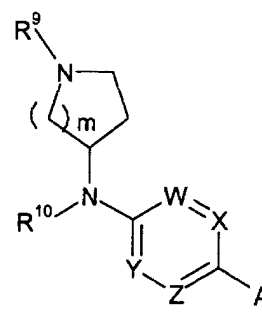
25



I - 6a



I - 6b



I - 6c

30

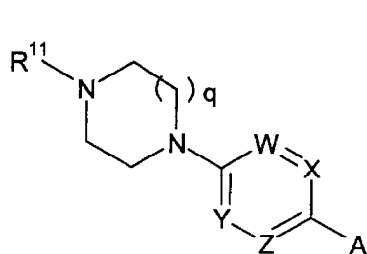
35

где каждый из A, m, o, p, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, W, X, Y и Z является таким, как определено в данном описании.

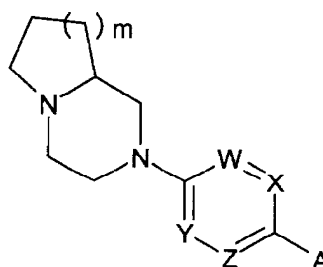
40

В одном из воплощений данного изобретения данное изобретение относится к соединениям, имеющим одну из общих формул I-7a или I-7b:

45



I - 7a

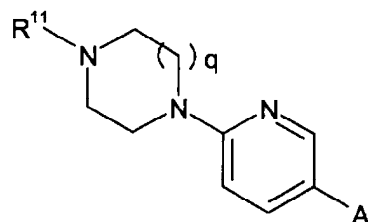


I - 7b

50

где каждый из W, X, Y, Z, m, q, R¹¹ и A является таким, как определено в данном описании.

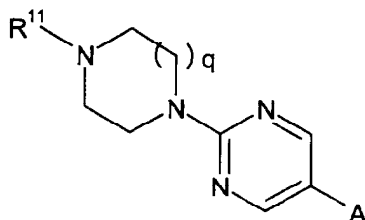
В одном из воплощений данного изобретения данное изобретение относится к соединениям, имеющим общую формулу I-8:



I - 8

где каждый из q, R¹¹ и A является таким, как определено в данном описании.

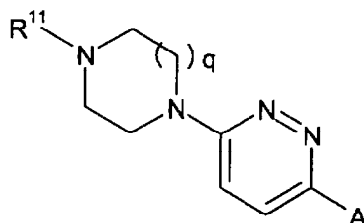
В одном из воплощений данного изобретения данное изобретение относится к соединениям, имеющим общую формулу I-9:



I - 9

где каждый из q, R¹¹ и A является таким, как определено в данном описании.

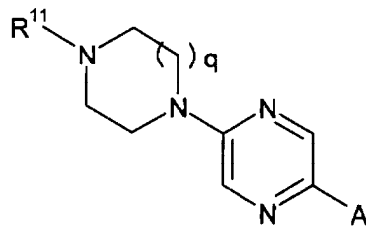
В одном из воплощений данного изобретения данное изобретение относится к соединениям, имеющим общую формулу I-10:



I - 10

где каждый из q, R¹¹ и A является таким, как определено в данном описании.

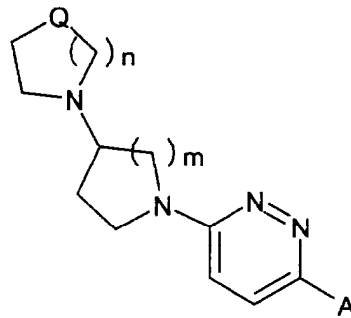
В одном из воплощений данного изобретения данное изобретение относится к соединениям, имеющим общую формулу I-11:



I - 11

где каждый из q , R^{11} и A является таким, как определено в данном описании.

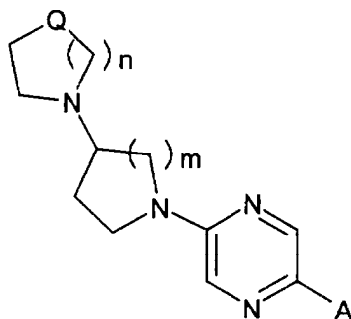
В одном из воплощений данного изобретения данное изобретение относится к соединениям, имеющим общую формулу I-12:



I - 12

где каждый из Q , n , m и A является таким, как определено в данном описании.

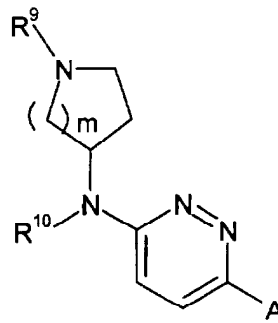
В одном из воплощений данного изобретения данное изобретение относится к соединениям, имеющим общую формулу I-13:



I - 13

где каждый из Q , m , n и A является таким, как определено в данном описании.

В одном из воплощений данного изобретения данное изобретение относится к соединениям, имеющим общую формулу I-14:



I - 14

где каждый из m , R^9 , R^{10} и A является таким, как определено в данном описании.

В одном из воплощений данного изобретения A представляет собой арил, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил.

В одном из воплощений данного изобретения A представляет собой фенил, бензофуранил, бензодиоксинил, бензодиоксолил, бензоксазинил, дигидробензодиоксинил, индолил, пиразинил, пиридинил, оксадиазолил, хинолил или тиенил.

В одном из воплощений данного изобретения Q представляет собой $-CH_2-$ или $-O-$.

В одном из воплощений данного изобретения W представляет собой азот ($-N=$).

В одном из воплощений данного изобретения W представляет собой группу общей формулы $-C(R^2)=$, где R^2 представляет собой водород, то есть углерод ($-CH=$).

В одном из воплощений данного изобретения X представляет собой азот.

В одном из воплощений данного изобретения X представляет собой углерод ($-CH=$).

В одном из воплощений данного изобретения X представляет собой азот ($-N=$) или углерод ($-CH=$).

В одном из воплощений данного изобретения Y представляет собой азот.

В одном из воплощений данного изобретения Y представляет собой углерод ($-CH=$).

В одном из воплощений данного изобретения Y представляет собой азот ($-N=$) или углерод ($-CH=$).

В одном из воплощений данного изобретения Z представляет собой азот.

В одном из воплощений данного изобретения Z представляет собой углерод ($-CH=$).

В одном из воплощений данного изобретения Z представляет собой азот (-N=) или углерод (-CH=).

В одном из воплощений данного изобретения каждый из W и Y представляет собой азот.

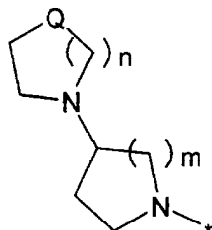
В одном из воплощений данного изобретения каждый из W и X представляет собой азот.

В одном из воплощений данного изобретения каждый из W и Z представляет собой азот.

В одном из воплощений данного изобретения один или два из символов W, X, Y и Z представляют собой азот (-N=), а остальные представляют собой группу общей формулы $-C(R^2)=$, где R^2 является таким, как определено в данном описании.

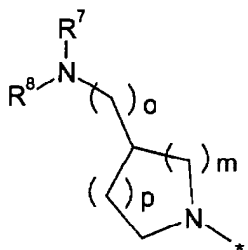
В одном из воплощений данного изобретения ароматическое, двухвалентное, 6-членное кольцо, содержащее символы W, X, Y и Z, представляет собой пиридин, пиридазин, пиримидин или пиразин, у которого водород удален у двух противоположащих атомов углерода (находящихся в пара-положении по отношению друг к другу).

В одном из воплощений данного изобретения R^1 представляет собой группу формулы II



где каждый из m, n и Q является таким, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 представляет собой группу формулы III

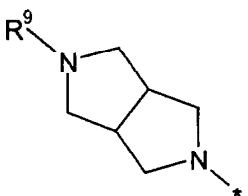


III ,

где каждый из m , o , p , R^7 и R^8 является таким, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 представляет собой группу формулы III, где m имеет значение 0, 1 или 2, o имеет значение 0, 1 или 2, p имеет значение 1 или 2 и каждый из R^7 и R^8 представляет собой водород или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинильную или пиперидинильную группу.

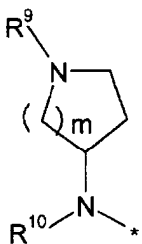
В одном из воплощений данного изобретения R^1 представляет собой группу формулы IV



IV ,

где R^9 является таким, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 представляет собой группу формулы V

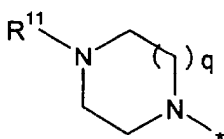


V ,

где каждый из m , R^9 и R^{10} является таким, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 представляет собой группу формулы V, где m имеет значение 2, R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил и R^{10} представляет собой водород.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 представляет собой группу формулы VI



VI

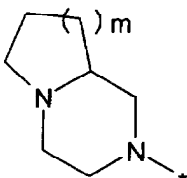
где каждый из q и R^{11} является таким, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 представляет собой группу формулы VI, где R^{11} представляет собой водород, C_{1-8} -алкил, C_{3-8} -алкенил, C_{3-8} -циклоалкил, гетероциклил, C_{1-8} -алкил, замещенный C_{1-6} -алкокси, циано, или C_{1-6} -алкилкарбонил, или пиперидинил, который возможно замещен C_{1-6} -алкилом, R^5R^6N -, где каждый из R^5 и R^6 представляет собой C_{1-6} -алкил, или $R^5R^6N-C(=O)$ -, где каждый из R^5 и R^6 представляет собой C_{1-6} -алкил.

В одном из воплощений данного изобретения гетероциклил представляет собой тетрагидропиранил.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 представляет собой группу формулы VI, где R^{11} представляет собой водород, метил, изопропил, пропил, циклопентил, циклогексил, пропенил, метоксиэтил, цианоэтил, пиперидинилпропил, *N*-метилпиперидинилметил, метилкарбонилметил, *N,N*-диметиламиноэтил, *N,N*-диметиламинопропил, *N,N*-диэтиламиноэтил, *N,N*-диметиламинокарбонилметил или тетрагидропиранил.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 представляет собой группу формулы VII



VII

где m имеет такое значение, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 представляет собой группу формулы VII, где m имеет значение 2.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 представляет собой пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперидиниламино или diaзепанил.

В одном из воплощений данного изобретения R^2 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или галоген.

В одном из воплощений данного изобретения R^2 представляет собой водород, метил или изопропил.

В одном из воплощений данного изобретения R^2 представляет собой водород или C_{1-6} -алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R^7 представляет собой водород или C_{1-6} -алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R^8 представляет собой водород или C_{1-6} -алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R^7 и R^8 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют группу гетероциклила.

В одном из воплощений данного изобретения R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R^9 представляет собой пентил, более предпочтительно пент-3-ил.

В одном из воплощений данного изобретения R^{10} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R^{10} представляет собой водород.

В одном из воплощений данного изобретения R^{11} представляет собой водород, C_{1-8} -алкил, C_{3-8} -алкенил, C_{3-8} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -циклоалкенил, C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил или C_{3-8} -циклоалкенил- C_{1-3} -алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R^{11} представляет собой C_{1-8} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил или C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R^{11} представляет собой C_{3-8} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил или C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R^{11} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-8} -циклоалкил, оба из которых замещены по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилкарбонила, циано, $-NR^5R^6$, $-C(=O)NR^5R^6$, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, C_{1-6} -алкилсульфонила, арилсульфонила,

гетероциклилкарбонила, C₁₋₆-алкоксикарбонила, арил-C₁₋₆-алкоксикарбонила, гетероарила и гетероциклила, который (гетероциклил) может быть замещен C₁₋₆-алкилом, где это применимо; и R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в данном описании.

В одном из воплощений данного изобретения R¹¹ не может являться водородом.

В одном из воплощений данного изобретения R¹¹ представляет собой водород, C₁₋₈-алкил, C₃₋₈-алкенил или C₃₋₈-циклоалкил или C₁₋₆-алкил, который замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилкарбонила, циано, -NR⁵R⁶, -C(=O)NR⁵R⁶ и гетероциклила, который (гетероциклил) может быть замещен C₁₋₆-алкилом; и каждый из R⁵ и R⁶ представляет собой C₁₋₆-алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R¹¹ представляет собой пиперидинилпропил, N,N-диметиламинопропил, N-метилпиперидинилметил, метил, N,N-диметиламиноэтил, тетрагидропиранил, водород, пропил, циклогексил, метилкарбонилметил, N,N-диметиламинокарбонилметил, цианоэтил; N,N-диэтиламиноэтил, метоксиэтил, пропенил, циклобутил, циклопентил, циклопропил, циклопропилметил, этил, водород или изопропил.

В одном из воплощений данного изобретения группа гетероциклила представляет собой пиперидинил.

В одном из воплощений данного изобретения R¹² представляет собой галоген, циано, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, галогено-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, галогено-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилсульфонил, C₁₋₆-алкилсульфинил, -(CH₂)_s-(C=O)_r-NR¹³R¹⁴, гетероциклил-C₁₋₆-алкил, гетероциклил-C₁₋₆-алкокси, гетероциклилкарбонил, C₁₋₆-алкилкарбонил, C₁₋₆-алкоксикарбонил, C₁₋₆-алкилкарбоксокси, циано-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкилкарбониламино, C₁₋₆-алкилкарбониламино-C₁₋₆-алкил, арилкарбониламино, арилкарбониламино-C₁₋₆-алкил, гетероарилкарбониламино или гетероарилкарбониламино-C₁₋₆-алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R¹² представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть замещен галогеном, циано, C₁₋₆-алкилом, C₃₋₈-циклоалкилом, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилсульфанилом, C₁₋₆-алкилсульфониллом, C₁₋₆-алкилкарбониллом, C₁₋₆-алкилкарбониламино, C₁₋₆-алкоксикарбониллом, C₁₋₆-алкилкарбоксокси, галогено-C₁₋₆-алкилом, галогено-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкилом, арилом, арилкарбониламино, гетероариллом, гетероарилкарбониламино или -(CH₂)_s-(C=O)_r-NR¹³R¹⁴.

В одном из воплощений данного изобретения R¹² представляет собой галоген, гидроксид, циано, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, галогено-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, галогено-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилсульфонил, C₁₋₆-алкилсульфинил, -(CH₂)_s-(C=O)_r-NR¹³R¹⁴, C₁₋₆-алкилкарбонил, C₁₋₆-алкоксикарбонил, алкилкарбоксил, циано-C₁₋₆-алкил, гидроксид-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкилкарбониламино или C₁₋₆-алкилкарбониламино-C₁₋₆-алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R¹² представляет собой гетероцикл-C₁₋₆-алкил, гетероцикл-C₁₋₆-алкокси, гетероциклкарбонил, арилкарбониламино, арилкарбониламино-C₁₋₆-алкил, гетероарилкарбониламино или гетероарилкарбониламино-C₁₋₆-алкил, где каждый указанный арил, гетероарил и гетероцикл возможно может быть замещен галогеном, гидроксид, циано, C₁₋₆-алкилом, C₃₋₈-циклоалкилом, галогено-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкокси, галогено-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилсульфонил, C₁₋₆-алкилсульфинил, C₁₋₆-алкилкарбонил, C₁₋₆-алкоксикарбонил, C₁₋₆-алкилкарбоксил, циано-C₁₋₆-алкилом, гидроксид-C₁₋₆-алкилом или C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкилом.

В одном из воплощений данного изобретения R¹² представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть замещен галогеном, гидроксид, карбоксил, нитро, циано, C₁₋₆-алкилом, C₃₋₈-циклоалкилом, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилсульфонил, C₁₋₆-алкилсульфинил, C₁₋₆-алкилкарбонил, C₁₋₆-алкилкарбониламино, C₁₋₆-алкилкарбониламино-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкоксикарбонил, C₁₋₆-алкилкарбоксил, галогено-C₁₋₆-алкилом, галогено-C₁₋₆-алкокси, гидроксид-C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкилом, арилом, арилкарбониламино, арилкарбониламино-C₁₋₆-алкилом, гетероарилом, гетероарилкарбониламино, гетероарилкарбониламино-C₁₋₆-алкилом или -(CH₂)_s-(C=O)_r-NR¹³R¹⁴.

В одном из воплощений данного изобретения R¹² представляет собой галоген, гидроксид, циано, C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, галогено-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, галогено-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкилсульфонил, C₁₋₆-алкилсульфинил, C₁₋₆-алкилсульфинил, -V-(CH₂)_s-(C=O)_r-NR¹³R¹⁴, C₁₋₆-алкоксикарбонил, циано-C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкилкарбониламино, N-(C₁₋₆-алкилкарбонил)-N-(C₁₋₆-алкил)амино, C₁₋₆-алкилкарбониламино-C₁₋₆-алкил, или гетероцикл, гетероцикл-C₁₋₆-алкил, гетероциклкарбонил, C₃₋₈-циклоалкилкарбониламино, N-(C₃₋₈-циклоалкилкарбонил)-N-(C₁₋₆-алкил)амино, C₃₋₈-циклоалкил-C₁₋₆-алкилкарбониламино или гетероциклкарбониламино, где указанный гетероцикл и C₃₋₈-циклоалкил возможно замещены оксо, C₁₋₆-алкилом, C₁₋₆-алкокси или C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкилом; или фенил или гетероарил, замещенные

циано, галогено- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилом, галогено- C_{1-6} -алкилом или $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где s , r , R^{13} и R^{14} являются такими, как определено выше.

В одном из воплощений данного изобретения r имеет значение 0 или 1, s имеет значение 0 или 1, R^{13} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил, и R^{14} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил, или R^{13} и R^{14} вместе со смежным атомом азота образуют группу гетероциклила, например пиперидинил, возможно замещенный аминокарбониллом, и V представляет собой связь.

В одном из воплощений данного изобретения гетероциклил представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил или тетрагидропиранил.

В одном из воплощений данного изобретения гетероарил представляет собой оксадиазолил.

В одном из воплощений данного изобретения R^{12} представляет собой метокси, хлор, фтор, трифторметил, трифторметокси, ацетил, ацетиламино, ацетиламинометил, цианометил, этансульфанил, бутилсульфанил, метансульфонил, этансульфонил, этансульфинил, метилоксадиазолил, циклопропилкарбониламино, циклопропилметилкарбониламино, метоксициклогексилкарбониламино, морфолинилметил, метилоксадиазолил, хлорметилфенил, цианофенил, циклопропил, пиперидинилметилфенил, аминокарбонилпиперидинилметилфенил, *N*-ацетил-*N*-метиламино, амино, аминометил, циклогексилкарбониламино, *N*-циклопропилкарбонил-*N*-метиламино, циклогексилкарбониламино, диметиламинометил, диметиламино, диметиламинокарбонил, (2,2-диметилпропил)карбониламинометил, диизопропиламинокарбонил, 4-(1,1-диоксоизотиазолидинил)фенил, этокси, гидроксил, (4-гидроксиметилпиперидинил)карбонил, (4-гидроксиметилпиперидинил)метил, изопропилкарбониламинометил, 4-изопропилпиперазинил, (4-метилпиперазинил)карбонил, (4-метилпиперазинил)метил, (4-метилпиперидинил)карбонил, (4-метоксиметилпиперидинил)карбонил, метил, метиламино, морфолинил, морфолинилкарбонил, пиперидинилметил, пиперидинил, пиперидинилкарбонил, пиперидинилсульфонил, тетрагидропиранилкарбониламино, *трет*-бутилкарбониламино и *трет*-бутилкарбониламинометил.

В одном из воплощений данного изобретения R^{13} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R^{14} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил.

В одном из воплощений данного изобретения R^{13} и R^{14} вместе с присоединенным азотом образуют группу гетероциклила.

В одном из воплощений данного изобретения m имеет значение 0, 1 или 2.

В одном из воплощений данного изобретения m имеет значение 0.

В одном из воплощений данного изобретения m имеет значение 1 или 2.

В одном из воплощений данного изобретения n имеет значение 1 или 2.

В одном из воплощений данного изобретения o имеет значение 1.

В одном из воплощений данного изобретения p имеет значение 1 или 2.

В одном из воплощений данного изобретения m имеет значение 0 и p имеет значение 2.

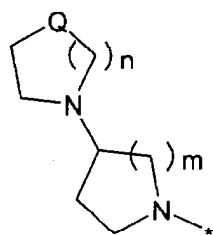
В одном из воплощений данного изобретения m имеет значение 0, p имеет значение 2 и o имеет значение 1.

В одном из воплощений данного изобретения q имеет значение 1.

В одном из воплощений данного изобретения r имеет значение 0 или 1.

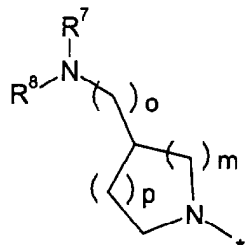
В одном из воплощений данного изобретения s имеет значение 0 или 1.

В одном из воплощений данное изобретение относится к соединениям, где A представляет собой арил, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил; и/или Q представляет собой $-CH_2-$ или $-O-$; и/или W представляет собой азот; и/или W представляет собой группу общей формулы $-C(R^2)=$, где R^2 представляет собой водород; и/или X представляет собой азот; и/или X представляет собой группу общей формулы $-C(R^2)=$, где R^2 представляет собой водород; и/или Y представляет собой азот; и/или Y представляет собой группу общей формулы $-C(R^2)=$, где R^2 представляет собой водород; и/или Z представляет собой азот; и/или Z представляет собой группу общей формулы $-C(R^2)=$, где R^2 представляет собой водород; и/или каждый из W и Y представляет собой азот; и/или каждый из W и X представляет собой азот; и/или каждый из W и Z представляет собой азот; и/или R^1 представляет собой группу формулы II



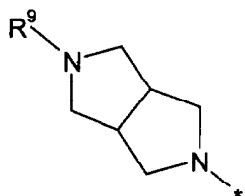
II

где каждый из m , n и Q является таким, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже; и/или R^1 представляет собой группу формулы III



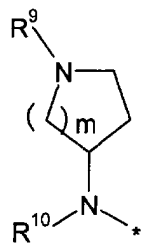
III ,

10 где каждый из m , o , p , R^7 и R^8 является таким, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже; и/или R^1 представляет собой группу формулы IV



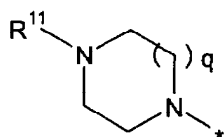
IV ,

20 где R^9 является таким, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже; и/или R^1 представляет собой группу формулы V



V ,

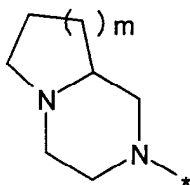
35 где каждый из m , R^9 и R^{10} является таким, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже; и/или R^1 представляет собой группу формулы VI



VI ,

45 где каждый из q и R^{11} является таким, как определено в формуле изобретения, приведенной ниже; и/или R^1 представляет собой группу формулы VII

50



VII

где m имеет такое значение, как определено в формуле изобретения, приведенной
 ниже; и/или R^2 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или галоген; и/или R^7
 представляет собой водород или C_{1-6} -алкил; и/или R^8 представляет собой водород
 или C_{1-6} -алкил; и/или R^7 и R^8 вместе с азотом, к которому они присоединены,
 образуют группу гетероциклила; и/или R^9 представляет собой C_{1-6} -алкил; и/или R^{10}
 представляет собой водород или C_{1-6} -алкил; и/или R^{11} представляет собой
 водород, C_{1-8} -алкил, C_{3-8} -алкенил, C_{3-8} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -циклоалкенил,
 C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил или C_{3-8} -циклоалкенил- C_{1-3} -алкил; и/или R^{11}
 представляет собой C_{1-8} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил или C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил;
 и/или R^{11} представляет собой C_{3-8} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил или C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-3} -
 алкил; и/или R^{11} представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-8} -циклоалкил, оба из
 которых замещены по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы,
 состоящей из гидроксигруппы, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилкарбонила, циано, $-NR^5R^6$,
 $-C(=O)NR^5R^6$, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, C_{1-6} -алкилсульфонила,
 арилсульфонила, гетероциклилкарбонила, C_{1-6} -алкоксикарбонила, арил- C_{1-6} -
 алкоксикарбонила, гетероарила и гетероциклила, который (гетероциклил) может
 быть замещен C_{1-6} -алкилом, где это применимо; и R^5 и R^6 являются такими, как
 определено в данном описании; и/или R^{11} не может являться водородом; и/или R^{12}
 представляет собой галоген, циано, C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, галогено- C_{1-6} -
 алкил, C_{1-6} -алкокси, галогено- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилсульфонил, C_{1-6} -
 алкилсульфинил, $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, гетероциклил- C_{1-6} -алкил, гетероциклил-
 C_{1-6} -алкокси, гетероциклилкарбонил, C_{1-6} -алкилкарбонил, C_{1-6} -алкоксикарбонил,
 C_{1-6} -алкилкарбоксо, циано- C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкилкарбониламино, C_{1-6} -
 алкилкарбониламино- C_{1-6} -алкил, арилкарбониламино, арилкарбониламино- C_{1-6} -
 алкил, гетероарилкарбониламино или гетероарилкарбониламино- C_{1-6} -алкил; и/или
 R^{12} представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть
 замещен галогеном, циано, C_{1-6} -алкилом, C_{3-8} -циклоалкилом, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -
 алкилсульфанилом, C_{1-6} -алкилсульфонилом, C_{1-6} -алкилкарбонилом, C_{1-6} -
 алкилкарбониламино, C_{1-6} -алкоксикарбонилом, C_{1-6} -алкилкарбоксо, галогено- C_{1-6} -
 алкилом, галогено- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкилом, арилом,

арилкарбониламино, гетероарилом, гетероарилкарбониламино или $-(\text{CH}_2)_s-(\text{C}=\text{O})_r-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; и/или R^{12} представляет собой галоген, гидроксильную, циано-, C_{1-6} -алкил-, C_{3-8} -циклоалкил-, галогено- C_{1-6} -алкил-, C_{1-6} -алкокси-, галогено- C_{1-6} -алкокси-, C_{1-6} -алкилсульфонил-, C_{1-6} -алкилсульфинил-, $-(\text{CH}_2)_s-(\text{C}=\text{O})_r-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, C_{1-6} -алкилкарбонил-, C_{1-6} -алкоксикарбонил-, C_{1-6} -алкилкарбоксил-, циано- C_{1-6} -алкил-, гидроксильную- C_{1-6} -алкил-, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкил-, C_{1-6} -алкилкарбониламино или C_{1-6} -алкилкарбониламино- C_{1-6} -алкил; и/или R^{12} представляет собой гетероциклил- C_{1-6} -алкил-, гетероциклил- C_{1-6} -алкокси-, гетероциклилкарбонил-, арилкарбониламино-, арилкарбониламино- C_{1-6} -алкил-, гетероарилкарбониламино или гетероарилкарбониламино- C_{1-6} -алкил-, где каждый указанный арил, гетероарил и гетероциклил возможно может быть замещен галогеном, гидроксильной, циано-, C_{1-6} -алкилом-, C_{3-8} -циклоалкилом-, галогено- C_{1-6} -алкилом-, C_{1-6} -алкокси-, галогено- C_{1-6} -алкокси-, C_{1-6} -алкилсульфонил-, C_{1-6} -алкилсульфинил-, C_{1-6} -алкилкарбонил-, C_{1-6} -алкоксикарбонил-, C_{1-6} -алкилкарбоксил-, циано- C_{1-6} -алкилом-, гидроксильную- C_{1-6} -алкилом или C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкилом; и/или R^{12} представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть замещен галогеном, гидроксильной, карбоксил-, нитро-, циано-, C_{1-6} -алкилом-, C_{3-8} -циклоалкилом-, C_{1-6} -алкокси-, C_{1-6} -алкилсульфонил-, C_{1-6} -алкилсульфонил-, C_{1-6} -алкилкарбонил-, C_{1-6} -алкилкарбониламино-, C_{1-6} -алкилкарбониламино- C_{1-6} -алкилом-, C_{1-6} -алкоксикарбонил-, C_{1-6} -алкилкарбоксил-, галогено- C_{1-6} -алкилом-, галогено- C_{1-6} -алкокси-, гидроксильную- C_{1-6} -алкилом-, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкилом-, арилом-, арилкарбониламино-, арилкарбониламино- C_{1-6} -алкилом-, гетероарилом-, гетероарилкарбониламино-, гетероарилкарбониламино- C_{1-6} -алкилом или $-\text{V}-(\text{CH}_2)_s-(\text{C}=\text{O})_r-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, где V представляет собой связь; и/или R^{13} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил; и/или R^{14} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил; и/или R^{13} и R^{14} вместе с присоединенным азотом образуют группу гетероциклила; и/или m имеет значение 0, 1 или 2; и/или n имеет значение 0; и/или m имеет значение 1 или 2; и/или p имеет значение 1 или 2; и/или o имеет значение 1; и/или r имеет значение 1 или 2; и/или t имеет значение 0 и r имеет значение 2; и/или m имеет значение 0, r имеет значение 2 и o имеет значение 1; и/или q имеет значение 1; и/или g имеет значение 0 или 1; и/или s имеет значение 0 или 1.

В одном из воплощений данного изобретения группировка V представляет собой связь.

В одном из воплощений данное изобретение относится к любому из следующих соединений: 1-[5-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазину; 1-изопропил-4-[5-(4-метоксифенил)пиридин-2-ил]пиперазину; 1-изопропил-4-[5-(4-

трифторметоксифенил)пиридин-2-ил]пиперазину; 1-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-
 ил)пиридин-3-ил]фенил}этанону; 1-[5-(2,6-дифторфенил)пиридин-2-ил]-4-
 изопропилпиперазину; 1-[5-(4-фторфенил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазину;
 5 1-[5-(3-фторфенил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазину; 1-[5-(2-
 фторфенил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазину; 1-{4-[6-(4-
 циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}этанону; 4-[6-(4-
 изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензонитрилу; (4-(2-пирролидин-1-
 илэтил)пиперидин-1-ил)-5-(4-трифторметилфенил)пиридину; 1-(3-пиперидин-1-
 илпропил)-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазину; 1'-[6-(4-
 метансульфонилфенил)пиридазин-3-ил]-[1,4']бипиперидинилу; диметил-(3-{4-[6-(4-
 15 трифторметилфенил)пиридазин-3-ил]пиперазин-1-ил}пропил)амину; 3-[4-(1-
 метилпиперидин-3-илметил)пиперазин-1-ил]-6-(4-трифторметилфенил)пиридазину;
 3-[4-(1-метилпиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил]-6-(4-
 20 трифторметилфенил)пиридазину; 4-{6-[4-(1-метилпиперидин-4-илметил)пиперазин-
 1-ил]пиридазин-3-ил}бензонитрилу; 4-{6-[4-(1-метилпиперидин-3-
 илметил)пиперазин-1-ил]пиридазин-3-ил}бензонитрилу; (S)-3-(4-
 бутилсульфанилфенил)-6-(2-пирролидин-1-илметилпирролидин-1-ил)пиридазину;
 25 (S)-3-(4-этансульфонилфенил)-6-(2-пирролидин-1-илметилпирролидин-1-
 ил)пиридазину; (S)-3-(4-этансульфинилфенил)-6-(2-пирролидин-1-
 илметилпирролидин-1-ил)пиридазину; (S)-3-(4-этилсульфанилфенил)-6-(2-
 пирролидин-1-илметилпирролидин-1-ил)пиридазину; 5-(4-хлорфенил)-2-(4-
 30 изопропилпиперазин-1-ил)пиримидину; 2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-(4-
 трифторметилфенил)пиримидину; 4-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-пиримидин-5-
 ил]бензонитрилу; 5-(4-фторфенил)-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидину; 2-
 (4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-(4-трифторметоксифенил)пиримидину; 2-(4-
 35 изопропилпиперазин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)пиримидину; (S)-3-(2-пирролидин-1-
 илметилпирролидин-1-ил)-6-(4-трифторметилфенил)пиридазину; N-{4-[6-(4-
 изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}ацетамиду; [1-(1-
 40 этилпропил)пиперидин-4-ил]-[6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридазин-3-ил]амину; [1-
 (1-этилпропил)пиперидин-4-ил]-[6-(4-метансульфонилфенил)пиридазин-3-
 ил]амину; 1-изопропил-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазину; 3-
 (2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазину; 4-
 45 {6-[1-(1-этилпропил)пиперидин-4-иламино]пиридазин-3-ил}бензонитрилу; диметил-
 (2-{4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}этил)амину; 1-
 (тетрагидропиран-4-ил)-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазину; 1-[6-
 50 (4-трифторметилфенил)пиридазин-3-ил]пиперидин-3-иламину; N-{4-[6-(4-

изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}ацетамиду; 1-изопропил-4-{5-[4-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенил]пиридин-2-ил}пиперазину; 1-(5-(5-(4-хлорметилфенил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил)пиридин-2-ил)-4-изопропилпиперазину; 4-
 5 {3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил][1,2,4]оксадиазол-5-ил}бензонитрилу; 1-[5-(5-циклопропил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазину; 1-изопропил-4-{5-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]пиридин-2-ил}пиперазину; 1-(4-{3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил][1,2,4]оксадиазол-5-ил}бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты амиду; 1-пропил-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазину; 1-циклогексил-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазину; 1-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}этанону; 1-{4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}пропан-2-ону; *N,N*-диметил-2-{4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}ацетамиду; 3-{4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}пропионитрилу; 20 диэтил-(2-{4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}этил)амину; 1-(2-метоксиэтил)-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазину; 1-аллил-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазину; 1-изопропил-4-[6-(4-трифторметилфенил)пиридазин-3-ил]-[1,4]дiazепану; *N*-[4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]ацетамиду; [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]ацетонитрилу и 5-(4-этансульфонилфенил)-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинилу, и их
 30 солям, таким как гидрохлориды, дигидрохлориды, тригидрохлориды, трифторацетаты и диметансульфонаты.

В одном из воплощений данное изобретение относится к любому из следующих соединений: *N*-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамиду; циклопропанкарбоновой кислоты [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]амиду; 2-циклопропил-*N*-[4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]ацетамиду; 4-метоксициклогексанкарбоновой кислоты [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]амиду; 4-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}морфолину; 4-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензонитрилу и *N*-{4-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензил}ацетамиду, и их солям, таким как гидрохлориды, дигидрохлориды, тригидрохлориды, трифторацетаты и диметансульфонаты.

В одном из воплощений данное изобретение относится к любому из следующих соединений: 4-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-3-ил]-*N,N*-

диметилбензамиду и *N*-{4-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]-2-метоксифенил}ацетамиду, и их солям, таким как гидрохлориды, дигидрохлориды, тригидрохлориды, трифторацетаты и диметансульфонаты.

5 В одном из воплощений данное изобретение относится к любому из
 следующих соединений: *N*-{3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-
 ил]фенил}ацетамиду; *N*-{3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-
 10 ил]фенил}ацетамиду; *N*-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-
 ил]фенил}ацетамиду; *N*-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-
 ил]фенил}ацетамиду; *N*-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридазин-3-
 ил]фенил}ацетамиду; *N*-{3-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-
 15 ил]фенил}ацетамиду; 3-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-
N,N-диметилбензамиду; *N*-{4-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-
 ил]фенил}ацетамиду; 4-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-
N,N-диметилбензамиду; 5-1,3-бензодиоксол-5-ил-2-(4-циклопропилпиперазин-1-
 20 ил)пиримидину; *N*-{4-[6-(4-изопропилпергидро-1,4-дiazепин-1-ил)пиридазин-3-
 ил]фенил}ацетамиду; 4-[6-(4-изопропилпергидро-1,4-дiazепин-1-ил)пиридазин-3-
 ил]фениламину; *N*-{4-[6-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-ил)пиридазин-3-
 25 ил]фенил}ацетамиду; 7-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-4-
 метил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазину; 3-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-6-(2,3-
 дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)пиридазину; 5-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-
 ил)пиридазин-3-ил]-1*H*-индолу; {4-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-
 30 ил]фенил}ацетонитрилу; *N*-{4-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-
 ил]фенил}ацетамиду; 1-{4-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-
 ил]фенил}этанону; 2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-пиридин-3-илпиримидину; 2-
 (4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-пиридин-4-илпиримидину; {4-[2-(4-
 35 изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}диметиламину; 3-[2-(4-
 изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]-*N,N*-диметилбензамиду; *N,N*-
 диизопропил-4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-[1,2']бипиразинил-5'-
 40 ил)бензамиду; [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-[1,2']бипиразинил-5'-
 ил)фенил]-(4-метилпиперидин-1-ил)метанону; 4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-
 2*H*-[1,2']бипиразинил-5'-ил)-*N,N*-диметилбензамиду; [3-(4-изопропил-3,4,5,6-
 45 тетрагидро-2*H*-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]морфолин-4-илметанону; *N*-{4-[5-
 (октагидропиридо[1,2-а]пиазин-2-ил)пиазин-2-ил]фенил}ацетамиду; 4-(4-
 изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенолу; *N*-{4-(4-
 изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]-*N*-метиламину; 4-
 50 изопропил-5'-(4-морфолин-4-илфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-[1,2']бипиразинилу; 5'-

1,3-бензодиоксол-5-ил-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,2'-бипиразинилу; 4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)-2-метоксифениламину; 2-хлор-4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)-6-метоксифенолу; 5'-(3,4-диметоксифенил)-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинилу; 4-изопропил-5'-(3,4,5-триметоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинилу; N-[4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)бензил]ацетамиду; 4,4'''-диизопропил-3,4,5,6,3''',4''',5''',6'''-октагидро-2H,2'''H-[1,2';5',2'';5'',1''']кватерпиразину; 4-изопропил-5'-(6-метоксипиридин-3-ил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинилу; N,N-диизопропил-4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензамиду; {4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперидин-1-ил)метанону; 6'-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-6-метокси-[3,3']бипиридинилу; 4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)бензонитрилу; 4-изопропил-5'-(4-трифторметилфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинилу; 6'-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-трифторметил-[2,3']бипиридинилу; 4-изопропил-5'-[4-(пиперидин-1-сульфонил)фенил]-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинилу; 4-изопропил-5'-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинилу; [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)-2-метилфенил]диметиламину; 5'-(6-этоксипиридин-3-ил)-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинилу; 5'-бензофуран-2-ил-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинилу; 5-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)тиофен-2-карбонитрилу; 4-изопропил-5'-(2-метилпиридин-4-ил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинилу; (R)-2-(6-1,3-бензодиоксол-5-илпиридазин-3-ил)октагидропиридо[1,2-а]пиразину; 4-изопропил-5'-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинилу; N-{4-[6-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамиду; 4-[6-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-N,N-диметилбензамиду; N-{4-[6-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]-2-метоксифенил}ацетамиду; {4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}пиперидин-1-илметанону; {4-[6-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}пиперидин-1-илметанону; {4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}морфолин-4-илметанону; (4-гидроксиметилпиперидин-1-ил)-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}-метанону; 4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]-N,N-диметилбензамиду; {4-[6-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}пиперидин-1-илметанону; {4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперазин-1-ил)метанону; {4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}морфолин-4-

илметанону; 4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-*N,N*-
 диметилбензамиду; {4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-
 ил]фенил}пиперидин-1-илметанону; (4-гидроксиметилпиперидин-1-ил)-{4-[6-(4-
 5 изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-метанону; {4-[6-(4-
 изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперазин-1-ил)метанону;
 {4-[6-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}пиперидин-1-
 10 илметанону; {4-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}пиперидин-
 1-илметанону; {4-[6-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-3-
 ил]фенил}пиперидин-1-илметанону; {3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-
 ил]фенил}морфолин-4-илметанону; {3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-
 15 ил]фенил}пиперидин-1-илметанону; 3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-
 ил]-*N,N*-диметилбензамиду; {4-[6-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-3-
 ил]фенил}-(4-метилпиперазин-1-ил)метанону; {4-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-
 20 ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперазин-1-ил)метанону; {4-[6-(4-
 изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метоксиметилпиперидин-1-ил)-
 этанону; 4-[6-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-*N,N*-
 диметилбензамиду; {4-[6-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-3-
 25 ил]фенил}морфолин-4-илметанону; 3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-4-
 метилпиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамиду; 3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-
 метилпиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамиду; 4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-
 метилпиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамиду; 4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-4-
 30 метилпиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамиду; 4-[4-изопропил-6-(4-
 изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамиду; 1-
 циклопропилметил-4-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазину;
 {4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}диметиламину; 3-(4-
 35 циклопентилпиперазин-1-ил)-6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридазину; 1-{4-[6-
 (4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}-4-метилпиперазину; (1-{4-[6-(4-
 изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}пиперидин-4-ил)метанолу; 1-
 40 изопропил-4-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазину; {4-[6-(4-
 изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]бензил}диметиламину; 3-(4-
 изопропилпиперазин-1-ил)-6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридазину; 3-(4-
 изопропилпиперазин-1-ил)-6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]пиридазину;
 45 (1-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]бензил}пиперидин-4-
 ил)метанолу; 4-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-
 ил]бензил}морфолину; 1-циклопентил-4-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридин-
 2-ил]пиперазину; 1-циклопропил-4-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридин-2-
 50

ил]пиперазину; 3-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)-6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридазину; 3-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридазину; 4-{4-[2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензил}морфолину; N-{3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}ацетамиду; N-{3-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}ацетамиду; циклопропанкарбоновой кислоты {3-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}амиду; N-{4-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}ацетамиду; циклопропанкарбоновой кислоты {4-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}амиду; циклопропанкарбоновой кислоты {4-[6-(4-циклопропилпергидро-1,4-дiazepин-1-ил)пиридазин-3-ил]-фенил}амиду; N-[4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]-2,2-диметилпропионамиду; тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]амиду; N-[4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]-N-метилацетамиду; циклопропанкарбоновой кислоты [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]метиламиду; N-[4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)-2-метоксифенил]ацетамиду; циклогексанкарбоновой кислоты [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]амиду; 2-[4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенокси]-N,N-диметилацетамиду; 5'-[4-(1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил)фенил]-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинилу; 6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-[3,3']бипиридилилу; 6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-[3,4']бипиридилилу; 6'-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-[2,3']бипиридилилу; 6'-(4-этилпиперазин-1-ил)-[2,3']бипиридилилу; 6'-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-6-метил-[2,3']бипиридилилу; 6'-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-метил-[2,3']бипиридилилу; 2-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]хинолину; N-{3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридазин-3-ил]фенил}ацетамиду; N-{3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридазин-3-ил]фенил}ацетамиду; 3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридазин-3-ил]-N,N-диметилбензамиду; 3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридазин-3-ил]-N,N-диметилбензамиду; 4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридазин-3-ил]-N,N-диметилбензамиду; 4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридазин-3-ил]-N,N-диметилбензамиду; N-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридазин-3-ил]фенил}ацетамиду; 1'-(6-пиридин-4-илпиридазин-3-ил)-[1,4']бипиперидалилу; 3-(пиридин-3-ил)-6-[(4-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]пиридазину; 1'-(6-пиридин-3-илпиридазин-3-ил)-[1,4']бипиперидалилу; 3-(пиридин-4-ил)-6-[(4-пирролидин-1-

ил)пиперидин-1-ил]пиридазину; 4-пирролидин-1-ил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2';5',3"]терпиридину; 1-изопропил-4-(6-фенилпиперидин-3-ил)пиперазину; (R)-2-[6-(3,4-диметоксифенил)пиридазин-3-ил]октагидропиридо[1,2-а]пиразину; N-{3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-3-ил]бензил}ацетамиду; N-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-3-ил]бензил}-3,3-диметилбутирамиду; N-{3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-3-ил]бензил}-3,3-диметилбутирамиду; N-{4-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензил}изобутирамиду; N-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-3-ил]бензил}-2,2-диметилпропионамиду; N-{3-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-3-ил]бензил}-2,2-диметилпропионамиду; 4-[2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензиламину; N-{4-[2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензил}ацетамиду; N-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]ацетамиду; N-[4-(4-циклопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]ацетамиду; 2-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенокси}-N,N-диметилацетамиду; циклогексанкарбоновой кислоты {4-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}амиду и N-{4-[4-изопропил-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}ацетамиду, и их солям, таким как гидрохлориды, дигидрохлориды, тригидрохлориды, трифторацетаты и диметансульфонаты.

Комбинирование любого из вышеупомянутых воплощений приводит к дополнительным воплощениям, и настоящее изобретение относится ко всем возможным комбинациям вышеупомянутых воплощений и ко всем возможным комбинациям с формулой изобретения, приведенной ниже.

В данном описании определение соединений формулы I содержит несколько условий, которые обозначены как условия (а) – (ж). Данные условия определены ниже в п. 1.

В одном из воплощений данного изобретения условие (а) сформулировано следующим образом: "(а) когда R¹ представляет собой группу любой из формул II - VII; W представляет собой -N=; каждый из X, Y и Z представляет собой группировку общей формулы -C(R²)=; где R² является таким, как определено выше; А не может являться возможно замещенным имидазолилом."

В другом воплощении данного изобретения условие (а) сформулировано следующим образом: "(а) когда R¹ представляет собой группу любой из формул II - VII; W представляет собой -N=; каждый из X, Y и Z представляет собой группировку общей формулы -C(R²)=; где R² является таким, как определено выше; А не может являться возможно замещенным гетероарилом."

В одном из воплощений данного изобретения условие (б) сформулировано следующим образом: "(б) когда R^1 представляет собой группу формулы VI; X представляет собой $-C(R^2)=$; R^{11} представляет собой C_{1-8} -алкил, C_{2-8} -алкенил, C_{2-8} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -циклоалкенил, C_{3-8} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил или C_{3-8} -циклоалкенил- C_{1-3} -алкил; и каждый из W, Y, Z представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$ или $-N=$; где R^2 является таким, как определено выше; A не может являться незамещенным арилом или замещенным гетероарилом, и, если A замещен, то R^{12} не может являться галогеном, гидроксигруппой, галогено- C_{1-6} -алкилом, галогено- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C_{3-8} -циклоалкилом или группой формулы $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где V представляет собой связь, каждый из r и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R^{13} и R^{14} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил."

В одном из воплощений данного изобретения условие (в) сформулировано следующим образом: "(в) когда R^1 представляет собой группу формулы VII; X представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$; и каждый из W, Y, Z представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$ или $-N=$; где R^2 является таким, как определено выше; R^{12} не может являться галогеном, гидроксигруппой, галогено- C_{1-6} -алкилом, галогено- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C_{3-8} -циклоалкилом или группой формулы $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где V представляет собой связь, каждый из r и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R^{13} и R^{14} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил."

В одном из воплощений данного изобретения условие (г) сформулировано следующим образом: "(г) когда R^1 представляет собой группу формулы VI; R^{11} представляет собой C_{1-8} -алкил; каждый из Y и Z представляет собой $-N=$; X представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$, и W представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$ или $-N=$; где R^2 является таким, как определено выше; R^{12} не может являться галогеном, гидроксигруппой, галогено- C_{1-6} -алкокси, галогено- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C_{3-8} -циклоалкилом или группой формулы $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где V представляет собой связь, каждый из r и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R^{13} и R^{14} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил."

В одном из воплощений данного изобретения условие (д) сформулировано следующим образом: "(д) когда R^1 представляет собой группу формулы VII; каждый из Y и Z представляет собой $-N=$; X представляет собой группировку формулы

$-C(R^2)=$; и W представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$ или $-N=$; где R^2 является таким, как определено выше; R^{12} не может являться галогеном, гидроксигруппой, галогено- C_{1-6} -алкилом, галогено- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C_{3-8} -циклоалкилом или группой формулы $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где V представляет собой связь, каждый из r и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R^{13} и R^{14} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил."

В одном из воплощений данного изобретения условие (е) сформулировано следующим образом: "(е) когда R^1 представляет собой группу формулы VI, q имеет значение 1, каждый из X и W представляет собой группировку общей формулы $-C(R^2)=$, где R^2 является таким, как определено выше, каждый из Y и Z представляет собой $-N=$, R^{11} представляет собой C_{1-8} -алкил, и A представляет собой фенил, R^{12} не может являться галогеном, гидроксигруппой, галогено- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкилсульфанилом, C_{1-6} -алкилсульфинилом, C_{1-6} -алкилсульфонилом, циано, арилом, гетероарилом, C_{3-8} -циклоалкилом или группой формулы $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где V представляет собой связь, каждый из r и s имеет значение 0 (ноль) и каждый из R^{13} и R^{14} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил."

В одном из воплощений данного изобретения условие (ж) сформулировано следующим образом: "(ж) когда каждый из X и Z представляет собой $-C(R^2)=$; и один или оба из W и Y представляют собой $-N=$; R^1 не может являться группой формулы II."

В одном из воплощений данного изобретения R^1 отличается от варианта (2), формулы VII, когда кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиридазиновое кольцо.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 отличается от варианта (1), когда кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиридазиновое кольцо.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 отличается от варианта (1), когда кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиримидиновое кольцо.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 отличается от варианта (1), то есть R^1 представляет собой вариант (2).

В одном из воплощений данного изобретения R^{11} отличается от водорода.

В одном из воплощений данного изобретения R^{11} отличается от метила.

В одном из воплощений данного изобретения R^{11} отличается от C_{1-8} -алкила.

В одном из воплощений данного изобретения R^2 отличается от циано.

В одном из воплощений данного изобретения по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой группировку формулы $-C(R^2)=$, где R^2 является таким, как определено в данном описании.

В одном из воплощений данного изобретения R^1 не является группой формулы II, когда кольцо, содержащее W, X, Y и Z, представляет собой пиридазиновое кольцо.

В одном воплощении данного изобретения R^1 отличается от варианта (2), формул II и III, когда каждый из W и Y представляет собой $-N=$; и каждый из X и Z представляет собой $-C(R^2)=$, где R^2 является таким, как определено в данном описании.

В одном воплощении данного изобретения R^1 отличается от варианта (2), формулы II, где m имеет значение 2, n имеет значение 1 или 2 и Q представляет собой $-O-$, когда каждый из W и Y представляет собой $-N=$; и каждый из X и Z представляет собой $-C(R^2)=$, где R^2 является таким, как определено в данном описании.

В одном воплощении данного изобретения R^1 отличается от варианта (2), формулы III, где p имеет значение 1, m имеет значение 2, o имеет значение 0 (ноль) и $-NR^7R^8$ представляет собой гетероцикл, когда каждый из W и Y представляет собой $-N=$; и каждый из X и Z представляет собой $-C(R^2)=$, где R^2 является таким, как определено в данном описании.

В одном воплощении данного изобретения R^1 отличается от варианта (2), формул II и III, когда каждый из W и Y представляет собой $-N=$; и каждый из X и Z представляет собой $-C(R^2)=$, где R^2 является таким, как определено в данном описании, и когда A представляет собой арил или гетероарил, возможно замещенные галогеном, гидроксигруппой, циано, C_{1-6} -алкилом, C_{3-8} -циклоалкилом, галогено- C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкокси, галогено- C_{1-6} -алкокси или $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, где V, s, R^{13} и R^{14} являются такими, как определено в данном описании.

Соединения по настоящему изобретению взаимодействуют с H3-гистаминовым рецептором и, соответственно, являются в особенности полезными в лечении ряда заболеваний или состояний, при которых взаимодействия с H3-гистаминовым рецептором являются благоприятными.

В одном аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в фармацевтической композиции. В другом аспекте изобретения данная фармацевтическая композиция в качестве активного ингредиента может содержать

по меньшей мере одно соединение формулы I вместе с одним или более чем с одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом. В другом аспекте в изобретении предложена такая фармацевтическая композиция в стандартной лекарственной форме, содержащая от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 1000 мг, например от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 500 мг, как например от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 200 мг, соединения формулы I.

В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I, такого, как определено выше, в приготовлении фармацевтической композиции для лечения заболеваний и расстройств, при которых ингибирование H3- гистаминового рецептора оказывает благоприятное действие.

В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции, обладающей антагонистической активностью в отношении H3-гистаминового рецептора или обратной агонистической активностью в отношении H3-гистаминового рецептора.

В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции для уменьшения массы тела.

В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции для лечения избыточной массы тела или ожирения.

В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции для подавления аппетита или для стимуляции ощущения сытости.

В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции для предупреждения и/или лечения расстройств и заболеваний, связанных с избыточной массой тела или ожирением, таких как дислипидемия, коронарная болезнь сердца, заболевание желчного пузыря, остеоартрит и различные тип рака, такие как эндометриальный рак, рак молочной железы, предстательной железы и толстой кишки.

В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции для предупреждения и/или лечения расстройств приема пищи, таких как булимия или компульсивное переедание.

В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции для лечения IGT (нарушения толерантности к глюкозе).

5 В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции для лечения диабета типа 2.

10 В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции для замедления или предупреждения прогрессирования от IGT к диабету типа 2.

15 В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции для замедления или предупреждения прогрессирования от диабета типа 2, не требующего лечения инсулином, к диабету типа 2, требующему лечения инсулином.

20 В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции для лечения заболеваний и расстройств, при которых стимуляция H3- гистаминового рецептора оказывает благоприятное действие.

25 В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции, обладающей агонистической активностью в отношении H3-гистаминового рецептора.

30 В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции для лечения аллергического ринита, язвы или анорексии.

35 В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения формулы I в приготовлении фармацевтической композиции для лечения болезни Альцгеймера, нарколепсии, синдромов дефицита внимания или уменьшения периода бодрствования или для регуляции сна.

40 В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы I в приготовлении фармацевтического препарата для лечения расстройств дыхательных путей, таких как астма, для регуляции желудочной кислотной секреции или для лечения диареи.

45 В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения расстройств или заболеваний, связанных с H3-гистаминовым рецептором, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения общей формулы I, такого, как определено выше, или фармацевтической
50 композиции, содержащей такое соединение.

В другом аспекте в изобретении предложен способ, такой, как описано выше, где эффективное количество соединения общей формулы I, такого, как определено выше, находится в диапазоне от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 2000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг и более предпочтительно от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 500 мг в сутки.

В одном аспекте изобретение относится к соединениям, которые проявляют антагонистическую активность или обратную агонистическую активность в отношении H3-гистаминового рецептора и которые, соответственно, могут являться полезными в лечении широкого круга состояний и расстройств, при которых блокада H3-гистаминового рецептора является благоприятной.

В другом аспекте в изобретении предложен способ уменьшения массы тела, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I, такого, как определено выше.

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения избыточной массы тела или ожирения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I.

В другом аспекте в изобретении предложен способ подавления аппетита или стимуляции ощущения сытости, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

В другом аспекте в изобретении предложен способ предупреждения и/или лечения расстройств или заболеваний, связанных с избыточной массой тела или ожирением, таких как дислипидемия, коронарная болезнь сердца, заболевание желчного пузыря, остеоартрит и различные типы рака, например эндометриальный рак, рак молочной железы, предстательной железы или толстой кишки, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком предупреждении и/или лечении, эффективного количества соединения формулы I.

В другом аспекте в изобретении предложен способ предупреждения и/или лечения расстройств приема пищи, таких как булимия и компульсивное переедание, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком предупреждении и/или лечении, эффективного количества соединения формулы I.

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения IGT (нарушения толерантности к глюкозе), включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I.

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения диабета типа 2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I.

5 В другом аспекте в изобретении предложен способ замедления или предупреждения прогрессирования от IGT к диабету типа 2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

10 В другом аспекте в изобретении предложен способ замедления или предупреждения прогрессирования от диабета типа 2, не требующего лечения инсулином, к диабету типа 2, требующему лечения инсулином, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

15 В другом аспекте изобретение относится к соединениям, которые проявляют агонистическую активность в отношении H3-гистаминового рецептора и которые, соответственно, могут являться полезными в лечении широкого круга состояний и расстройств, при которых активация H3-гистаминового рецептора является благоприятной.

20 Соединения по настоящему изобретению также можно применять в лечении расстройств дыхательных путей (таких как астма), в качестве антидиарейных средств и для модуляции желудочной кислотной секреции.

30 Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно применять в лечении заболеваний, ассоциированных с регуляцией сна и бодрствования, и в лечении нарколепсии и синдромов дефицита внимания.

35 Кроме того, соединения по изобретению можно применять в качестве стимуляторов ЦНС (центральной нервной системы) или в качестве седативных средств.

40 Настоящие соединения также можно применять в лечении состояний, ассоциированных с эпилепсией. Кроме того, соединения по изобретению можно применять в лечении морской болезни и головокружения. Кроме того, они могут являться полезными в качестве регуляторов гипоталамо-гипофизарной секреции, в качестве антидепрессантов, в качестве модуляторов мозгового кровообращения и в лечении синдрома раздраженного кишечника.

45 Дополнительно соединения по настоящему изобретению можно применять в лечении деменции и болезни Альцгеймера.

50 Соединения по настоящему изобретению также могут являться полезными в лечении аллергического ринита, язвы или анорексии.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут являться полезными в лечении мигрени [смотри, например, McLeod *et al.*, *The Journal of Pharmacology u Experimental Therapeutics* **287** (1998), 43-50] и в лечении инфаркта миокарда [смотри Mackins *et al.*, *Expert Opinion on Investigational Drugs* **9** (2000), 2537-2542].

В другом аспекте изобретения лечение пациента соединением по настоящему изобретению совмещают с диетой и/или физической нагрузкой.

В другом аспекте изобретения одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации с одним или более чем с одним другим активным веществом в любом(ых) подходящем(их) соотношении(ях). Такие дополнительные активные агенты могут быть выбраны, например, из агентов, противодействующих ожирению, противодиабетических средств, противодислипидемических агентов, противогипертонических агентов, агентов для лечения осложнений, являющихся следствием диабета или ассоциированных с ним, и агентов для лечения осложнений и расстройств, являющихся следствием ожирения или ассоциированных с ним.

Соответственно, в другом аспекте изобретения одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с одним или более чем с одним агентом, противодействующим ожирению, или агентом, регулирующим аппетит. Такие агенты могут быть выбраны, например, из группы, состоящей из CART (кокаин/амфетамин-регулируемого транскрипта) агонистов, NPY (нейропептида Y) антагонистов, MC4 (MC4-рецептора меланокортина) агонистов, MC3 (MC3-рецептора меланокортина) агонистов, антагонистов орексинов, TNF (фактора некроза опухоли) агонистов, CRF (кортикотропин-рилизинг фактора) агонистов, CRF BP (белка, связывающего кортикотропин-рилизинг фактор) антагонистов, антагонистов урокортина, β 3-адренергических агонистов, таких как CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 или AZ-40140, MSH (меланоцитостимулирующего гормона) агонистов, MCH (меланоцитоконцентрирующего гормона) антагонистов, ССК (холецистокинина) агонистов, ингибиторов обратного захвата серотонина, таких как флуоксетин, сероксат (seroxat) или циталопрам, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, смешанных серотониновых и норадренергических соединений, 5HT (5HT-рецептора серотонина) агонистов, антагонистов бомбезина, антагонистов галанина, гормона роста, факторов роста, таких как пролактин или плацентарный лактоген, соединений, высвобождающих гормон роста, TRH (тиреотропинвысвобождающего гормона) агонистов, UCP 2 или 3 (разобщающих

белков 2 или 3) модуляторов, агонистов лептина, DA (дофамина) агонистов (бромокриптина, допрексина (doprexin)), ингибиторов липазы/амилазы, PPAR (рецептора активатора пролиферации пероксисом) модуляторов, RXR (ретиноидного X-рецептора) модуляторов, TR β (бета-рецептора тиреоидного гормона) агонистов, AGRP (агути-родственного белка) ингибиторов, опиоидных антагонистов (таких как налтрексон), экзендина-4, GLP-1 (глюкагоноподобного пептида) и цилиарного нейротрофического фактора.

В одном воплощении изобретения агент, противодействующий ожирению, вводимый в комбинации с одним или более чем с одним соединением по изобретению, представляет собой лептин.

В другом воплощении такой агент, противодействующий ожирению, представляет собой дексамфетамин или амфетамин.

В другом воплощении такой агент, противодействующий ожирению, представляет собой фенфлурамин или дексфенфлурамин.

В еще одном воплощении такой агент, противодействующий ожирению, представляет собой сибутрамин.

В другом воплощении такой агент, противодействующий ожирению, представляет собой орлистат.

В другом воплощении такой агент, противодействующий ожирению, представляет собой мазиндол или фентермин.

В еще одном воплощении такой агент, противодействующий ожирению, представляет собой фендиметразин, диэтилпропион, флуоксетин, бупропион, топирамат или экопипам.

В еще одном аспекте изобретения одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с одним или более чем с одним противодиабетическим агентом. Соответствующие противодиабетические агенты включают инсулин, аналоги и производные инсулина, такие как аналоги и производные инсулина, раскрытые в EP 0 792 290 (Novo Nordisk A/S), например N^{εB29}-тетрадеканоил дез (B30) инсулин человека, EP 0 214 826 и EP 0 705 275 (Novo Nordisk A/S), например Asp^{B28} инсулин человека, US 5504188 (Eli Lilly), например Lys^{B28} Pro^{B29} инсулин человека, EP 0 368 187 (Aventis), например Lantus®, все из которых включены в данное описание посредством ссылки, производные GLP-1, такие как производные GLP-1, раскрытые в WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), включенной в данное описание посредством ссылки, а также перорально активные гипогликемические агенты.

Перорально активные гипогликемические агенты предпочтительно включают имидазолины, сульфонилмочевины, бигуаниды, меглитиниды, оксадиазолидиндионы, тиазолидиндионы, сенсibilизаторы инсулина, ингибиторы α -глюкозидазы, агенты, действующие на АТФ-зависимый калиевый канал β -клеток, например активаторы калиевого канала, такие как активаторы калиевого канала, раскрытые в WO 97/26265, WO 99/03861 и WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), которые включены в данное описание посредством ссылки, или митиглинид, или блокатор калиевого канала, такой как BTS-67582, натеглинид, антагонисты глюкагона, такие как один из антагонистов глюкагона, раскрытых в WO 99/01423 и WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S и Agouron Pharmaceuticals, Inc.), обе из которых включены в данное описание посредством ссылки, GLP-1 (глюкагоноподобного пептида) агонисты, такие как GLP-1 агонисты, раскрытые в WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S и Agouron Pharmaceuticals, Inc.), включенной в данное описание посредством ссылки, DPP-IV (дипептидилпептидазы IV) ингибиторы, PTPase (белка тирозинфосфатазы) ингибиторы, ингибиторы ферментов печени, участвующих в стимуляции глюконеогенеза и/или гликогенолиза, модуляторы поглощения глюкозы, GSK-3 (гликоген-синтазы-киназы-3) ингибиторы, соединения, модифицирующие метаболизм липидов, такие как антилипидемические агенты, соединения, снижающие потребление пищи, PPAR (рецептора активатора пролиферации пероксисом) и RXR (ретиноидного X-рецептора) агонисты, такие как ALRT-268, LG-1268 или LG-1069.

В одном воплощении изобретения одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с инсулином или аналогом или производным инсулина, таким как N^{B29}-тетрадеcanoил дез (B30) инсулин человека, Asp^{B28} инсулин человека, Lys^{B28} Pro^{B29} инсулин человека, Lantus®, или препаратом-смесью, содержащим одно или более чем одно из данных веществ.

В другом воплощении изобретения одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с сульфонилмочевинной, например толбутамидом, хлорпропамидом, толазамидом, глибенкламидом, глипизидом, глимепиридом, гликазидом (glicazide) или глибуридом.

В другом воплощении изобретения одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с бигуанидом, например метформинном.

В еще одном воплощении изобретения одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации меглитинидом, например репаглинидом или натеглинидом.

5 В еще одном воплощении изобретения одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с
10 тиазолидиндионовым сенсibilизатором инсулина, например троглитазоном, циглитазоном, пиоглитазоном, розиглитазоном, изаглитазоном (isaglitazone), дарглитазоном, энглитазоном, CS-011/Ci-1037 или T 174 или соединением, раскрытым в WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 и WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), все из которых включены в данное
15 описание посредством ссылки.

В еще одном воплощении изобретения одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с
20 сенсibilизатором инсулина, например таким, как GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 или соединением, раскрытое в WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192 или WO 00/63193 (Dr. Reddy's Research Foundation) или в WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190
25 или WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), все из которых включены в данное описание посредством ссылки.

30 В другом воплощении изобретения одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с ингибитором α -глюкозидазы, например воглибозой, эмиглитатом, миглитолом или акарбозой.

35 В другом воплощении изобретения одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с агентом, действующим на АТФ-зависимый калиевый канал β -клеток, например толбутамидом, глибенкламидом, глипизидом, гликазидом (glicazide), BTS-67582
40 или репаглинидом.

В еще одном воплощении изобретения одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с
45 натеглинидом.

В еще одном воплощении одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с
50 антигиперлипидемическим агентом или антилипидемическим агентом, например

холестирамином, колестиполом, клофибратом, гемфиброзилом, ловастатином, правастатином, симвастатином, пробуколом или декстротироксином.

5 В еще одном воплощении изобретения одно или более чем одно
соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с
антилипидемическим агентом, например холестирамином, колестиполом,
10 клофибратом, гемфиброзилом, ловастатином, правастатином, симвастатином,
пробуколом или декстротироксином.

В другом аспекте изобретения одно или более чем одно соединение по
настоящему изобретению может быть введено в комбинации с более чем одним из
15 вышеупомянутых соединений, например в комбинации с метформином и
сульфонилмочевинной, такой как глибурид; сульфонилмочевинной и акарбозой;
натеглинидом и метформином; акарбозой и метформином; сульфонилмочевинной,
метформином и троглитазоном; инсулином и сульфонилмочевинной; инсулином и
20 метформином; инсулином, метформином и сульфонилмочевинной; инсулином и
троглитазоном; инсулином и ловастатином; и так далее.

Кроме того, одно или более чем одно соединение по настоящему
изобретению может быть введено в комбинации с одним или более чем с одним
25 противогипертоническим агентом. Примерами противогипертонических агентов
являются β -блокаторы, такие как алпренолол, атенолол, тимолол, пиндолол,
пропранолол и метопролол, ACE (ангиотензин-превращающего фермента)
ингибиторы, такие как беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл,
30 лизиноприл, хинаприл и рамиприл, блокаторы кальциевого канала, такие как
нифедипин, фелодипин, никардипин, израдипин, нимодипин, дилтиазем и
верапамил, и α -блокаторы, такие как доксазозин, урапидил, празозин и теразозин.
Дополнительная ссылка может быть сделана на Remington: The Science и Practice
35 of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Следует понимать, что любая подходящая комбинация соединений по
изобретению с диетой и/или физической нагрузкой, одним или более чем одним из
40 вышеупомянутых соединений и возможно одним или более чем одним другим
активным веществом рассматривается как входящая в объем настоящего
изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут являться хиральными, и
45 подразумевается, что любые энантиомеры, разделенные, чистые или частично
очищенные энантиомеры, или их рацемические смеси включены в объем
изобретения.

50

Кроме того, когда двойная связь или полностью или частично насыщенная кольцевая система или более одного центра асимметрии или связь с ограниченной ротатобельностью присутствует в молекуле, могут быть образованы диастереоизомеры. Подразумевается, что любые диастереоизомеры, разделенные, чистые или частично очищенные диастереоизомеры, или их смеси включены в объем изобретения.

Кроме того, некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в разных таутомерных формах, и подразумевается, что любые таутомерные формы, которые данные соединения способны образовать, включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли настоящих соединений. Такие соли включают фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот, фармацевтически приемлемые соли металлов, аммониевые и алкилированные аммониевые соли. Соли присоединения кислот включают соли неорганических кислот, а также органических кислот. Типичные примеры подходящих неорганических кислот включают соляную, бромистоводородную, иодистоводородную, фосфорную, серную, азотную кислоты и тому подобное. Типичные примеры подходящих органических кислот включают муравьиную, уксусную, трихлоруксусную, трифторуксусную, пропионовую, бензойную, коричную, лимонную, фумаровую, гликолевую, молочную, малеиновую, яблочную, малоновую, миндальную, щавелевую, пикриновую, пировиноградную, салициловую, янтарную, метансульфовую, этансульфовую, винную, аскорбиновую, памовую, бисметиленсалициловую, этандисульфоновую, глюконовую, цитраконовую, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, ЭДТА, гликолевую, *пара*-аминобензойную, глутаминовую, бензолсульфовую, *пара*-толуолсульфовую кислоты и тому подобное. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения неорганических или органических кислот включают фармацевтически приемлемые соли, перечисленные в J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, которые включены в данное описание посредством ссылки. Примеры солей металлов включают соли лития, натрия, калия, магния и тому подобное. Примеры аммониевых и алкилированных аммониевых солей включают соли аммония, метиламмония, диметиламмония, триметиламмония, этиламмония, гидроксиэтиламмония, диэтиламмония, бутиламмония, тетраметиламмония и тому подобное.

Также подразумевается, что фармацевтически приемлемыми солями присоединения кислот являются гидраты, которые способны образовать настоящие соединения.

Соли присоединения кислот могут быть получены в качестве прямых продуктов синтеза соединений. Альтернативно, свободное основание может быть растворено в подходящем растворителе, содержащем подходящую кислоту, и соль может быть выделена путем выпаривания растворителя или разделения соли и растворителя иным способом.

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать сольваты со стандартными низкомолекулярными растворителями с использованием методик, хорошо известных специалисту в данной области техники. Необходимо понимать, что такие сольваты также входят в объем настоящего изобретения.

Изобретение также включает пролекарства настоящих соединений, которые после введения, до того как становятся фармакологически активными веществами, подвергаются химическому превращению в ходе метаболических процессов. В общем случае такие пролекарства обычно являются функциональными производными настоящих соединений, которые легко превращаются *in vivo* в требуемое соединение формулы I. Стандартные методики выбора и получения подходящих производных, которые могут быть использованы в качестве пролекарств, описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Изобретение также включает активные метаболиты настоящих соединений.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Соединения по изобретению могут быть введены одни или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами, с использованием либо однократных, либо многократных доз. Фармацевтические композиции по изобретению могут быть приготовлены в виде препарата с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, а также с любыми другими известными адъювантами и эксципиентами в соответствии со стандартными методиками, такими как методики, раскрытые в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995. Конкретно фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде препарата для введения любым подходящим путем, таким как пероральный, ректальный, назальный, пульмональный, местный (включая трансбуккальный и сублингвальный), трансдермальный, интрацистернальный,

внутрибрюшинный, вагинальный или парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, интратекальный, внутривенный и интрадермальный) путь, пероральный путь является предпочтительным. Необходимо принимать во внимание, что предпочтительный путь обычно зависит от общего состояния и возраста субъекта, нуждающегося в лечении, природы состояния, которое лечат, и выбранного активного ингредиента.

Фармацевтические композиции для перорального введения включают твердые лекарственные формы, такие как капсулы, таблетки, драже, пилюли, лепешки, порошки и гранулы. Когда это целесообразно, они могут быть приготовлены с покрытиями, такими как кишечнорастворимые покрытия, или они могут быть приготовлены в виде препарата, обеспечивающего контролируемое высвобождение активного ингредиента, такое как замедленное или пролонгированное высвобождение, в соответствии с методиками, хорошо известными в данной области техники.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают стерильные водные и неводные инъекционные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки, которые перед использованием необходимо перерастворять в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях. Необходимо понимать, что инъекционные препараты пролонгированного действия также входят в объем настоящего изобретения.

Другие подходящие формы введения включают суппозитории, спреи, мази, кремы, гели, средства для ингаляции, трансдермальные пластыри, имплантаты и так далее.

Типичная пероральная доза находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг массы тела в сутки и более предпочтительно от приблизительно 0,05 до приблизительно 10 мг/кг массы тела в сутки, вводимых в виде одной или более чем одной дозы, например в виде 1 - 3 доз. Точная доза обычно зависит от частоты и способа введения, пола, возраста, массы и общего состояния субъекта, которого лечат, природы и тяжести состояния, любых сопутствующих заболеваний, нуждающихся в лечении, и других факторов, очевидных специалистам в данной области техники.

Препараты могут быть легко изготовлены в стандартной лекарственной форме с помощью методик, известных специалистам в данной области техники.

Типичная стандартная лекарственная форма для перорального введения один или более раз в сутки, например от 1 до 3 раз в сутки, может содержать от 0,05 до приблизительно 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 500 мг и более предпочтительно от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 200 мг соединения (или его соли, или другого его производного, указанного выше) по изобретению.

Типичные дозы для парентеральных путей введения, таких как внутривенное, интратекальное, внутримышечное и другое подобное введение, составляют приблизительно половину дозы, используемой для перорального введения.

Соединения по данному изобретению обычно используют в виде свободного вещества или в виде их фармацевтически приемлемых солей. Одним из примеров является соль присоединения кислоты соединения, имеющего функциональность свободного основания. Когда соединение формулы I содержит функциональность свободного основания, такие соли получают стандартным образом, путем обработки раствора или суспензии соединения формулы I в форме свободного основания химическим эквивалентом (кислотно-основным эквивалентом) фармацевтически приемлемой кислоты. Типичные примеры соответствующих неорганических и органических кислот приведены выше. Физиологически приемлемые соли соединения по изобретению, имеющего гидроксильную группу, включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как ион натрия или аммония.

Для парентерального введения могут быть использованы растворы новых соединений формулы I в стерильном водном растворе, водном пропиленгликоле или кунжутном или арахисовом масле. Такие водные растворы при необходимости должны быть подходящим образом забуферены, а жидкий разбавитель сначала должен быть сделан изотоническим с помощью достаточного количества физиологического раствора или глюкозы. Данные водные растворы в особенности подходят для внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутрибрюшинного введения. Все используемые стерильные водные среды могут быть легко приготовлены с помощью стандартных методик, известных специалистам в данной области техники.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные твердые разбавители или наполнители, стерильные водные растворы и различные органические растворители. Примерами твердых носителей являются лактоза, гипс, сахароза, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, гуммиарабик, стеарат

5 магия, стеариновая кислота или низшие алкиловые эфиры целлюлозы. Примерами жидких носителей являются сироп, арахисовое масло, оливковое
10 масло, фосфолипиды, жирные кислоты, амины жирных кислот, полиоксиэтилены или вода. Аналогично, носитель или разбавитель может включать любое вещество с замедленным высвобождением, известное в данной области техники, такое как
15 глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, один или смешанный с воском. Фармацевтические композиции, приготовленные путем комбинации новых соединений формулы I и фармацевтически приемлемых носителей, затем легко
20 вводятся в различных лекарственных формах, подходящих для раскрытых путей введения. Данные препараты могут быть легко изготовлены в стандартной лекарственной форме с помощью методик, известных в данной области фармации.

25 Препараты по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут находиться в виде дискретных единиц, таких как капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента, и которые могут включать подходящий эксципиент. Данные препараты могут находиться в форме порошка или гранул, в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или в виде жидкой эмульсии типа
30 масла-в-воде или вода в масле.

35 Если твердый носитель используют для перорального введения, препарат может быть таблетирован, помещен в твердую желатиновую капсулу в форме порошка или пилюли, или он может находиться в форме пастилки или лепешки. Количество твердого носителя можно изменять в широких пределах, но обычно оно составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 1 г. Если используют жидкий носитель, препарат может находиться в форме сиропа, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы или стерильной инъекционной жидкости, такой как водная
40 или неводная жидкая суспензия или раствор.

45 Типичная таблетка, которая может быть приготовлена с помощью стандартных методик таблетирования, может содержать в ядре 5,0 мг соединения по изобретению, 67,8 мг молочного сахара (lactosum по Ph. Eur. (Европейской фармакопее)), 31,4 мг целлюлозы микрокристаллической (Avicel), 1,0 мг Amberlite® IRP88 (то есть полакрилина калия NF (Национальный (фармацевтический) формуляр), дезинтегрирующее вещество для таблеток, Rohm and Haas) и стеарат магия (magnesii stearas по Ph. Eur.), сколько требуется, и иметь покрытие из
50 приблизительно 9 мг гидроксипропилметилцеллюлозы и приблизительно 0,9 мг Mywacett 9-40 T (ацилированный моноглицерид, используемый в качестве пластификатора для пленочного покрытия).

При желании, фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать соединение формулы I в комбинации с одним или более чем с одним другим фармакологически активным веществом, например веществом, выбранным из веществ, описанных выше.

Вкратце, соединения по данному изобретению могут быть получены по существу известным путем или по аналогии с известными методиками.

ТЕСТЫ

Способность соединений взаимодействовать с H3-гистаминовым рецептором может быть определена с помощью следующего анализа связывания *in vitro*.

Анализ связывания

H3-рецептор человека клонируют путем ПЦР и субклонировать в экспрессирующий вектор pcDNA3. Клетки, стабильно экспрессирующие H3-рецептор, получают путем трансфекции H3-экспрессирующих векторов в клетки HEK 293 и использования для селекции H3-клонов G418. H3-HEK 293 клоны, экспрессирующие H3-рецептор человека, культивируют в DMEM (модифицированной по способу Дульбекко среде Игла) (GIBCO-BRL) с глутамаксом, 10% фетальной телячьей сывороткой, 1% пенициллином/стрептавидином и 1 мг/мл G 418 при 37°C и 5% CO₂. Перед сбором конфлюэнтные клетки промывают фосфатно-солевым буфером (далее в данном описании называемом PBS) и инкубируют с Versene (протеиназой, GIBCO-BRL) в течение приблизительно 5 минут. Клетки смывают PBS и DMEM, и данную клеточную суспензию собирают в пробирку и центрифугируют в течение 5-10 минут при 1500 об/мин в Heraeus Sepatech Megafuge 1.0. Осадок ресуспандируют в 10-20 объемах Hepes-буфера (20 mM Hepes, 5 mM MgCl₂, pH 7,1 (KOH)) и гомогенизируют в течение 10-20 секунд с использованием гомогенизатора Ultra-Turrax. Гомогенат центрифугируют в течение 30 минут при 23000 g. Осадок ресуспандируют в 5-10 мл Hepes-буфера, гомогенизируют 5-10 секунд с использованием Ultra-Turrax и центрифугируют в течение 10 минут при 23000 g. После данной стадии центрифугирования осадок мембран ресуспандируют в 2-4 мл Hepes-буфера, гомогенизируют с помощью шприца или гомогенизатора Teflon, и определяют концентрацию белка. Мембраны разбавляют до концентрации белка 1-5 мг/мл в Hepes-буфере, разливают на порции и хранят при -80°C до использования.

Аликвоты суспензии мембраны инкубируют в течение 60 минут при 25°C с 30 пМ [¹²⁵I]-иодпроксифана (iodoproxifan), известного соединения, обладающего высокой аффинностью к H₃-рецептору, и исследуемым соединением, взятым в различных концентрациях. Инкубацию останавливают путем разбавления средой, охлажденной до 0°C, с последующей быстрой фильтрацией через фильтры Whatman GF/B, которые предварительно обрабатывают в течение 1 часа 0,5% полиэтиленимином. Радиоактивность, задержанную на фильтрах, подсчитывают с использованием счетчика гамма-частиц Cobra II auto. Радиоактивность фильтров обратно пропорциональна аффинности связывания исследуемого соединения. Полученные результаты анализируют с помощью нелинейного регрессивного анализа.

При тестировании настоящие соединения формулы (I) обычно показывают высокую аффинность связывания с H₃-гистаминовым рецептором.

Предпочтительные соединения по изобретению имеют значение IC₅₀ (концентрации, обеспечивающей 50% ингибирование), определенное в одном или более чем одном эксперименте, менее 10 мкМ, более предпочтительные - менее 1 мкМ, и еще более предпочтительные - менее 500 нМ, например менее 100 нМ.

Функциональный анализ I

Способность соединений взаимодействовать с H₃-гистаминовым рецептором в качестве агонистов, обратных агонистов и/или антагонистов определяют путем *in vitro* функционального анализа с использованием мембран клеток HEK 293, экспрессирующих H₃-рецепторы человека.

H₃-рецептор клонируют путем ПЦР и субклонируют в экспрессирующий вектор pcDNA3. Клетки, стабильно экспрессирующие H₃-рецептор, получают путем трансфекции H₃-экспрессирующих векторов в клетки HEK 293 и использования для селекции H₃-клонов G418. H₃-HEK 293 клоны, экспрессирующие H₃-рецептор человека, культивируют в DMEM с глутамаксом, 10% фетальной телячьей сывороткой, 1% пенициллином/стрептавидином и 1 мг/мл G 418 при 37°C и 5% CO₂.

Клетки, экспрессирующие H₃-рецептор, промывают один раз PBS и собирают с использованием Versene (GIBCO-BRL). Добавляют PBS, и клетки центрифугируют в течение 5 минут при 188 g. Клеточный осадок ресуспенсируют в буфере для стимуляции до концентрации 1 x 10⁶ клеток/мл. Накопление цАМФ измеряют с использованием Flash Plate[®] цАМФ-анализа (NEN™ Life Science Products). Данный анализ обычно выполняют в соответствии с описанием

производителя. Вкратце, 50 мкл суспензии клеток добавляют в каждую из лунок Flashplate, которая также содержит 25 мкл 40 мкМ изопреналина для стимуляции образования цАМФ и 25 мкл исследуемого соединения (либо только агонисты или обратные агонисты, либо комбинацию агониста и антагониста). Данный анализ может быть выполнен в "режиме агонист", который означает, что исследуемое соединение само по себе добавляют к клеткам в увеличивающихся концентрациях и измеряют цАМФ. Если уровень цАМФ увеличивается, соединение представляет собой обратный агонист; если уровень цАМФ не меняется, соединение представляет собой нейтральный антагонист, и если уровень цАМФ падает, соединение представляет собой агонист. Данный анализ может быть выполнен также в "режиме антагонист", который означает, что исследуемое соединение добавляют в увеличивающихся концентрациях вместе с известным H3-агонистом (например РАННА) в увеличивающихся концентрациях. Если соединение представляет собой антагонист, увеличение его концентрации вызывает сдвиг вправо кривых зависимости доза H3-агониста - ответ. Конечный объем в каждой лунке составляет 100 мкл. Исследуемые соединения растворяют в ДМСО и разбавляют водой. Смесь встряхивают в течение 5 минут и оставляют на 25 минут при комнатной температуре. Реакцию останавливают 100 мкл "Detection Mix" на лунку. Затем планшеты герметизируют пластиком, встряхивают в течение 30 минут, оставляют на ночь, и в конце подсчитывают радиоактивность в счетчике (topcounter) гамма-частиц Cobra II auto. Значения EC₅₀ (концентрации, требуемой для достижения 50% эффекта) вычисляют с помощью нелинейного регрессивного анализа кривых зависимост доза-ответ (минимально 6 точек) с использованием GraphPad Prism. Значения K_b вычисляют с помощью Schild plot анализа.

Предпочтительные антагонисты и агонисты по изобретению имеют значение IC₅₀/EC₅₀ менее 10 мкМ, более предпочтительные - менее 1 мкМ и еще более предпочтительные - менее 500 нМ, например менее 100 нМ.

Функциональный анализ II

Способность соединений связываться и взаимодействовать с H3-рецептором человека в качестве агонистов, обратных агонистов и/или антагонистов определяют путем функционального анализа, имеющего название [³⁵S] ГТФγS-анализ. В данном анализе измеряют активацию G-белков в результате каталитической замены гуанозин 5'-дифосфата (далее в данном описании называемого ГДФ) на гуанозин 5'-трифосфат (далее в данном описании называемый ГТФ) на α-субъединице. G-белок, связанный с ГТФ, диссоциирует на

5 две субъединицы, G_{α} -ГТФ и $G_{\beta\gamma}$, которые в свою очередь регулируют
внутриклеточные ферменты и ионные каналы. ГТФ быстро гидролизует G_{α} -
субъединицей (ГТФазой), и G-белок дезактивируется и подготавливается для
10 нового цикла ГТФ-замены. Для анализа функции лиганд-индуцируемой активации
G-белок сопряжённого рецептора (GPCR) по увеличению обмена гуаниновых
нуклеотидов на G-белках определяют связывание [^{35}S]-гуанозин-5'-О-(3-
10 тио)трифосфата (далее в данном описании называемого [^{35}S] ГТФ γS),
негидролизуемого аналога ГТФ. За этим процессом можно наблюдать *in vitro* путем
инкубации клеточных мембран, содержащих G-белок сопряжённый рецептор H3, с
15 ГДФ и [^{35}S] ГТФ γS . Клеточные мембраны получают из CHO-клеток, стабильно
экспрессирующих H3-рецептор человека. Клетки дважды промывают PBS,
собирают с использованием PBS + 1 мМ ЭДТА, pH 7,4 и центрифугируют при 1000
об/мин в течение 5 минут. Клеточный осадок гомогенизируют в течение 30 секунд в
20 10 мл охлаждённого до 0°C HEPES-буфера (20 мМ HEPES, 10 мМ ЭДТА, pH 7,4
(NaOH)) с использованием гомогенизатора Ultra-Turrax и центрифугируют в
течение 15 минут при 20000 об/мин. После данной стадии центрифугирования
осадок мембран ресуспендируют в 10 мл охлаждённого до 0°C HEPES-буфера (20
25 мМ HEPES, 0,1 мМ ЭДТА, pH 7,4 (NaOH)) и гомогенизируют таким образом, как
описано выше. Данную методику повторяют дважды, за тем исключением, что на
последней стадии гомогенизации определяют концентрацию белка и мембраны
разбавляют до концентрации белка 2 мг/мл, разливают на порции и хранят при
30 -80°C до использования.

Для анализа, позволяющего определить наличие и активность обратного
агониста/антагониста, добавляют агонист H3-рецептора, лиганд R- α -
35 метилгистамин (далее в данном описании называемый RAMHA). Измеряют
способность исследуемого соединения препятствовать действию RAMHA. При
анализе действия агониста в среду для анализа RAMHA не добавляют.
Исследуемое соединение разбавляют буфером для анализа (20 мМ HEPES, 120
40 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂ pH 7,4 (NaOH)) до различных концентраций, затем
добавляют 10⁻⁸ нМ RAMHA (только в том случае, когда проверяют обратные
агонисты/антагонисты), 3 мкМ ГДФ, 2,5 мкг мембран, 0,5 мг SPA (Scintillation
45 Proximity Assay)-гранул и 0,1 нМ [^{35}S] ГТФ γS и инкубируют в течение 2 часов при
мягком встряхивании при комнатной температуре. Планшет центрифугируют при
1500 об/мин в течение 10 минут, и радиоактивность измеряют с использованием
счетчика Top-counter. Полученные результаты анализируют с помощью
50 нелинейного регрессивного анализа, и определяют значение IC₅₀.

RAMHA и другие H3-агонисты стимулируют связывание [³⁵S] ГТФγS с мембранами, экспрессирующими H3-рецептор. В тесте на антагонистическую/обратную агонистическую активность способность исследуемого соединения при увеличении его количества ингибировать увеличение связывания [³⁵S] ГТФγS, вызываемое 10⁻⁸ М RAMHA, измеряют как уменьшение радиоактивного сигнала. Значение IC₅₀, определенное для антагониста, представляет собой меру способности данного соединения ингибировать действие 10⁻⁸ М RAMHA на 50%. В тесте на агонистическую активность способность исследуемого соединения при увеличении его количества измеряют как увеличение радиоактивного сигнала. Значение EC₅₀, определенное для агониста, представляет собой меру способности данного соединения увеличивать сигнал на 50% от максимального сигнала, который получают от 10⁻⁵ М RAMHA.

Предпочтительные антагонисты и агонисты по изобретению имеют значение IC₅₀/EC₅₀ менее 10 мкМ, более предпочтительные - менее 1 мкМ и еще более предпочтительные - менее 500 нМ, например менее 100 нМ.

Тест на ингибирование потребления пищи

В данном типе тестов исследуемые крысы акклиматизируются к экспериментальным условиям в течение 1-2 недель перед началом экспериментов. Приблизительно за 7-10 суток до регистрации потребления пищи доступ к пище ограничивают до 5-7 часов в сутки. Вода остается постоянно доступной. В день испытания группам (n=10) животных однократно вводят антагонисты H3-гистаминового рецептора непосредственно перед предоставлением пищи. После этого в течение 3 ч регистрируют потребление пищи. Предпочтительными соединениями являются те соединения, которые вызывают статистически значимое уменьшение суммированного за 3 часа потребления пищи. Более предпочтительными соединениями являются те соединения, которые уменьшают суммированное за 3 часа потребление пищи на 10-20%, и еще более предпочтительные соединения уменьшают суммированное за 3 часа потребления пищи более чем на 20%, не оказывая на животных седативного действия.

Тест на уменьшения массы тела

Данный тест выполняют на крысах, которые получили ожирение в результате потребления с пищей избыточной энергии, то есть продолжительного положительного энергетического баланса. Животных подвергали воздействию

исследуемого соединения в течение 7 суток. Предпочтительными соединениями являются те соединения, которые вызывают статистически значимое уменьшение массы тела по сравнению с контрольными крысами, получавшими носитель. Более предпочтительными соединениями являются те соединения, которые вызывают уменьшение массы по меньшей мере на 4% по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель, и наиболее предпочтительными соединениями являются те соединения, которые уменьшают массу тела более чем на 8% по сравнению с контрольными крысами, получавшими носитель.

ОБЩИЕ КОММЕНТАРИИ

Все ссылки, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитированные в данном описании, тем самым включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте и в той же степени, как если бы для каждой ссылки в отдельности и конкретно было указано, что она включена посредством ссылки в данное описание, и как если бы каждая ссылка была приведена во всей своей полноте в данном описании (в максимально возможной степени, разрешенной законом).

Все заголовки и подзаголовки использованы в данном описании только в целях удобства и никоим образом не должны быть истолкованы как ограничивающие изобретение.

Использование примеров, любых и всех вместе, или типовых формулировок (например "такой как"), приводимых в данном описании, предназначено только для того, чтобы лучше осветить изобретение, и не является ограничением объема изобретения, если не заявлено обратное. Ни одно из выражений в описании изобретения не должно быть истолковано как указание на какой-либо не описанный в формуле изобретения элемент как существенный для практического осуществления изобретения.

Цитирование патентных документов и их включение в данное описание сделаны только в целях удобства и не отражают оценки действительности, патентоспособности и/или обладания искомой силой таких патентных документов. Упоминание в данном описании ссылок не является признанием того, что они составляют известный уровень техники.

В данном описании слово "содержать" следует толковать расширительно в значении "включать", "иметь в своем составе" или "охватывать" (правила ЕРО С 4.13).

5 Данное изобретение включает все модификации и эквиваленты предмета изобретения, изложенного в прилагаемой к данному описанию формуле изобретения, в соответствии с тем, как разрешено действующим законодательством.

ОБЩИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ

10 ЯМР-спектры регистрировали при 300 и 400 МГц на спектрометрах Bruker DRX300, Avance 300, DRX400 или AV400, оснащенных селективно-инверсными (SEI, ^1H и ^{13}C) датчиками 5 мм, инверсными широкополосными (BBI, ^1H , уширенные линии) датчиками 5 мм и 5 мм датчиками на четыре ядра (QNP, ^1H , ^{13}C),
15 соответственно. Химические сдвиги (δ) даны в миллионных долях (млн^{-1}) в более слабом поле относительно тетраметилсилана в качестве внутреннего стандартного образца.

20 **ЖХВД Методика А.** RP-анализы выполняли на системе Merck-Hitachi series 7000 (насос Merck-Hitachi pump L-7100 и автодозатор Merck-Hitachi autosampler L-7200 или Rheodyne дозатор образца) с использованием HibarTM RT 250-4, LichrosorbTM RP-18, 5,0 мкм, 4,0 x 250 мм; элюция градиентом 20% - 80%
25 растворителя Б (0,1% ТФУ в ацетонитриле) в растворителе А (0,1% ТФУ в воде) в пределах 30 мин, 1,0 мл/мин, регистрация при 210 нм, температура 30°C.

30 **ЖХВД Методика Б.** RP-очистку выполняли на системе Gilson (3 насоса Gilson 306 pump, детектор Gilson 170 DAD (детектор на диодной матрице) и устройство для манипулирования жидкостями Gilson 215 liquid handler) с использованием Waters XTerra[®] Prep RP₁₈ (10 мкм, 30 мм x 150 мм); элюция градиентом 5% - 95% растворителя Б (ацетонитрила) в растворителе А (0,05% ТФУ
35 в воде) в пределах 15 мин, 40 мл/мин, регистрация при 210 нм, комнатная температура. Объединенные фракции либо упаривали досуха под вакуумом, либо упаривали под вакуумом до тех пор, пока не удаляли ацетонитрил, и затем замораживали и сушили лиофильным способом.

40 **ЖХВД Методика В.** RP-анализы выполняли на Shimadzu LC-20 с использованием YMC-ODS, 5,0 мкм, 4,6 x 50 мм; элюировали градиентом 0% - 30% растворителя Б (0,1% ТФУ в ацетонитриле) в растворителе А (0,1% ТФУ в воде) в
45 пределах 6 мин, и затем элюцию продолжали в течение 2 мин при достигнутой концентрации растворителя Б, 2,5 мл/мин, регистрация при 220 нм, температура 30°C.

50

ЖХВД Методика Г. RP-анализы выполняли на Shimadzu LC-20 с использованием YMC-ODS, 5,0 мкм, 4,6 x 50 мм; элюировали градиентом 0% - 60% растворителя Б (0,1% ТФУ в ацетонитриле) в растворителе А (0,1% ТФУ в воде) в пределах 8 мин, и затем элюцию продолжали в течение 2 мин при достигнутой концентрации растворителя Б, 2,5 мл/мин, регистрация при 220 нм, температура 30°C.

ЖХВД Методика Д. RP-анализы выполняли на Shimadzu с использованием YMC-ODS, 5,0 мкм, 4,6 x 50 мм; элюировали градиентом 10% - 80% растворителя Б (0,1% ТФУ в ацетонитриле) в растворителе А (0,1% ТФУ в воде) в пределах 6 мин, и затем элюцию продолжали в течение 2 мин при достигнутой концентрации растворителя Б, 2,5 мл/мин, регистрация при 220 нм, температура 30°C.

ЖХВД Методика Е. RP-очистку выполняли на системе Gilson Nebula Series с использованием Luna, 5 мкм, 21,2 мм x 250 мм; элюция градиентом 5% - 30% растворителя Б (0,1% ТФУ в ацетонитриле) в растворителе А (0,1% ТФУ в воде) в пределах 15 мин, 80 мл/мин, регистрация при 220 нм, температура 25°C, вводимый объем 30 мл. Объединенные фракции упаривали под вакуумом до тех пор, пока не удаляли ацетонитрил, и затем замораживали и сушили.

ЖХВД-МС Методика Ж. Колонка: Waters Xterra MC C-18 X 3 мм (внутренний диаметр). Буфер: линейный градиент 5% - 95% в течение 4 мин, ацетонитрил, 0,01% ТФУ, скорость потока 1,0 мл/мин. Регистрация при 210 нм (аналоговый выход детектора на диодной матрице), МС-регистрация: режим ионизации API-ES, диапазон сканирования 100-1000 а.е.м., шаг 0,1 а.е.м.

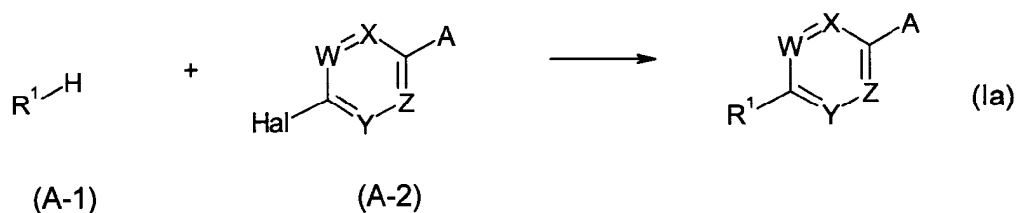
Микроволновый синтез. При использовании синтеза в микроволновой печи реакцию нагревали с помощью микроволнового излучения в герметически закрытых сосудах для микроволновой обработки в одномодовом Emrys Optimizer EXP от PersonalChemistry®.

Следующие далее примеры и общие методики, приведенные в данном описании, относятся к промежуточным соединениям и конечным продуктам общей формулы I, идентифицированным в описании изобретения и схемах синтеза. Получение соединений общей формулы I по настоящему изобретению подробно описано с использованием нижеприведенных примеров. Иногда реакция может оказаться непригодной в такой форме, как описано для каждого конкретного соединения, включенного в раскрытый объем изобретения. Соединения, для которых это имеет место, легко могут быть установлены специалистами в данной

области техники. В этих случаях данные реакции могут быть успешно выполнены с помощью стандартных модификаций, известных специалистам в данной области техники, то есть подходящей защиты мешающих групп, изменений, связанных с использованием других стандартных реагентов, или соответствующей модификации условий реакций. Альтернативно для получения соответствующих соединений по изобретению обычно пригодны другие реакции, раскрытые в данном описании или же являющиеся стандартными. Во всех препаративных методиках все исходные вещества являются известными или могут быть получены специалистом в данной области техники по аналогии с получением похожих известных соединений или с помощью Общих методик А – О, приведенных в данном описании. Нижеприведенные примеры предложены в качестве иллюстрации и не являются ограничивающими.

Общая методика А

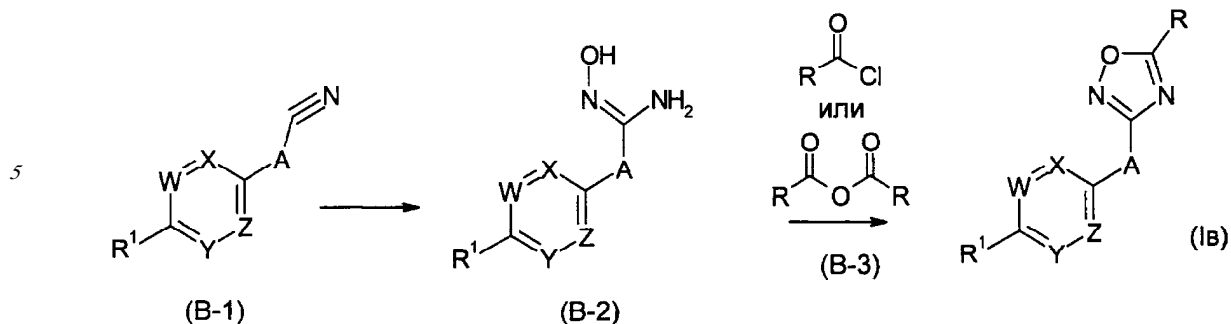
Соединения формулы I, где Y и/или W представляет собой -N= и каждый из A, X, Z и R¹ является таким, как определено в описании формулы I, которые здесь обозначены формулой Ia, могут быть получены таким путем, как приведено ниже:



Амин формулы A-1, где R¹ является так, как определено в данном описании, может быть подвергнут взаимодействию с галоген-замещенным гетероарилом формулы A-2, где каждый из A, X, Y, Z и W является таким, как определено в данном описании, и Hal представляет собой хлор или бром, с получением соединения формулы Ia. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, диметилсульфоксиду, при температуре вплоть до температуры дефлегмации. Соединения формулы A-2 могут быть получены в соответствии с известными методиками, описанными, например, в WO 03/066604A2, *Tempahedron* **2000**, 56, 9655-9662 и *Tempahedron Lett.* **2001**, 42, 2779-2781.

Общая методика Б

Соединения формулы I, где A представляет собой арил или гетероарил, возможно замещенные R-(C=O)NHCH₂-, и каждый из X, Y, Z, W и R¹ является



10 Гидроксиамидин формулы B-2, где каждый из X, Y, Z, W и R¹ является таким, как определено в данном описании, и A представляет собой арильную или гетероарильную группу, может быть подвергнут взаимодействию с хлорангидридом

15 или ангидридом карбоновой кислоты формулы B-3 с получением соединения формулы Ib. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, N,N-диметилацетамиду или уксусной кислоте, при температуре вплоть до температуры дефлегмации. Соединения формулы B-2

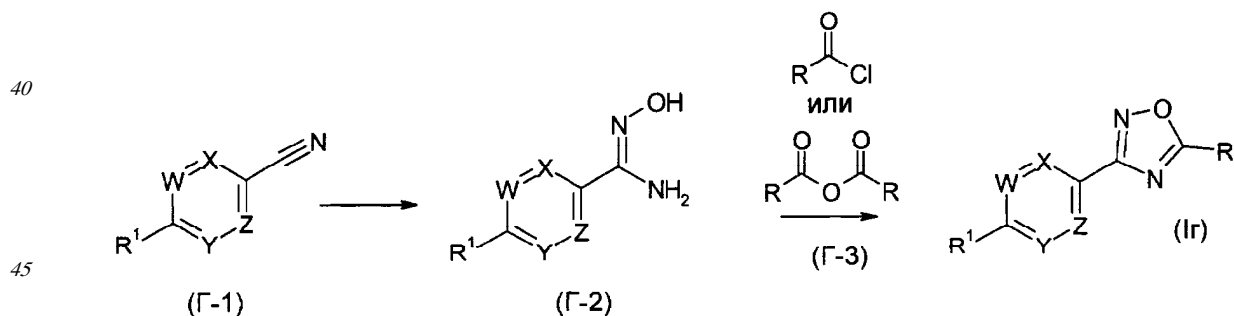
20 могут быть получены в результате взаимодействия нитрила формулы B-1, где X, Y, Z, W и R¹ являются такими, как определено в данном описании, и A представляет собой арильную или гетероарильную группу, с гидроксиламиноамом. Данная реакция

25 может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, этанолу и воде, при температуре вплоть до температуры дефлегмации в присутствии основания, подобного, например, карбонату калия. Соединения формулы B-1 могут быть получены в соответствии с другой(ими) Общей(ими) методикой(ами),

30 приведенной(ыми) в данном описании.

Общая методика Г

35 Соединения формулы I, где каждый из X, Y, Z, W и R¹ является таким, как определено в описании формулы I, которые здесь обозначены формулой Ig, могут быть получены таким путем, как приведено ниже:



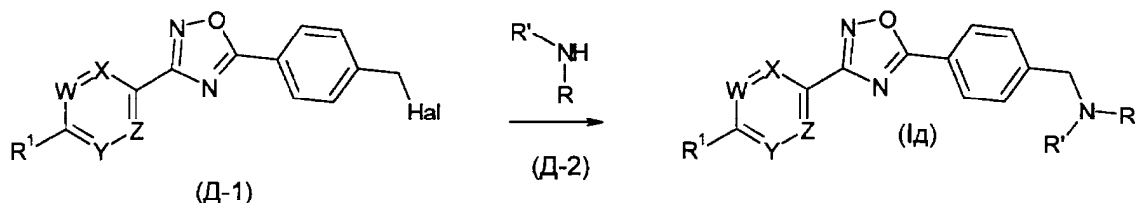
45 Гидроксиамидин формулы Gamma-2, где X, Y, Z, W и R¹ являются такими, как определено в данном описании, может быть подвергнут взаимодействию с

50

хлорангидридом или ангидридом карбоновой кислоты формулы Г-3 с получением соединения формулы Iг. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, *N,N*-диметилацетамиду или уксусной кислоте, при температуре вплоть до температуры дефлегмации. Соединения формулы Г-2 могут быть получены в результате взаимодействия нитрила формулы Г-1, где каждый из X, Y, Z, W и R¹ является таким, как определено в данном описании, с гидроксиламином. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, этанолу и воде, при температуре вплоть до температуры дефлегмации в присутствии основания, подобного, например, карбонату калия.

Общая методика Д

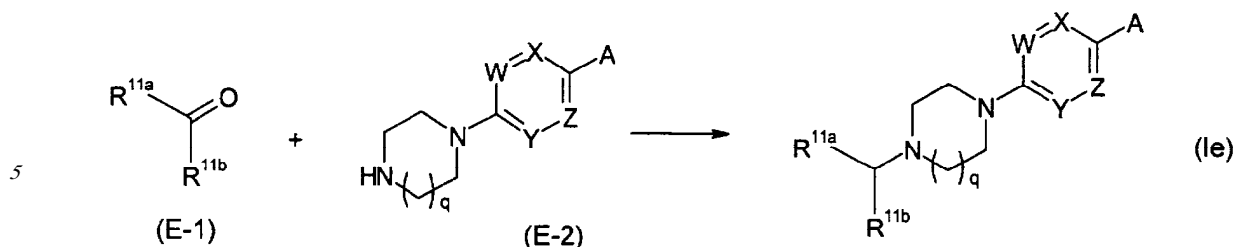
Соединения формулы I, где X, Y, Z, W и R¹ являются такими, как определено в описании формулы I, которые здесь обозначены формулой Iд, могут быть получены таким путем, как приведено ниже:



Бензилгалогенид формулы Д-1, где каждый из X, Y, Z, W и R¹ является таким, как определено в данном описании, и Hal представляет собой хлор, бром или иод, может быть подвергнут взаимодействию с амином формулы Д-2 с получением соединения формулы Iд. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, этанолу, при температуре вплоть до температуры дефлегмации и в присутствии основания, подобного, например, триэтиламину, или избытка амина формулы Д-2. Соединения формулы Д-1 могут быть получены в соответствии с Общей методикой Г, описанной выше.

Общая методика Е

Соединения формулы I, где R¹¹ представляет собой R^{11a}-CH-R^{11b} и каждый из q, A, X, Y, W и Z является таким, как определено в описании формулы I, которые здесь обозначены формулой Iе, могут быть получены таким путем, как приведено ниже:



10 Карбонильное соединение формулы E-1, где каждый из R^{11a} и R^{11b} является таким, как определено в данном описании, может быть подвергнуто взаимодействию с амином формулы E-2, где q, A, X, Y, Z и W являются такими, как определено в данном описании, в присутствии восстанавливающего агента, с

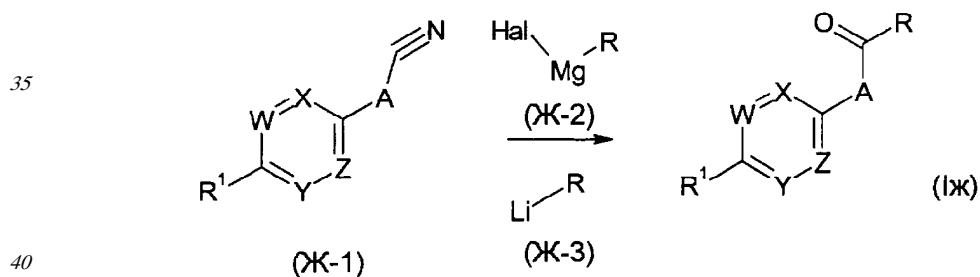
15 получением соединения формулы E. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, тетрагидрофурану или 1,2-дихлорэтану, при температуре вплоть до температуры дефлегмации. Восстанавливающим агентом может являться, например, NaCNBH_3 или $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, что возможно в присутствии кислого катализатора, подобного, например, уксусной кислоте. Соединения формулы E-2 могут быть получены в соответствии с другой(ими) Общей(ими) методикой(ами), приведенной(ыми) в

20 данном описании.

25

Общая методика Ж

30 Соединения формулы I, где A представляет собой арил или гетероарил, возможно замещенные группой общей формулы $\text{R}-(\text{C}=\text{O})-$, и каждый из R, X, Y, Z, W и R^1 является таким, как определено в описании формулы I, которые здесь обозначены формулой Iж, могут быть получены таким путем, как приведено ниже:



40

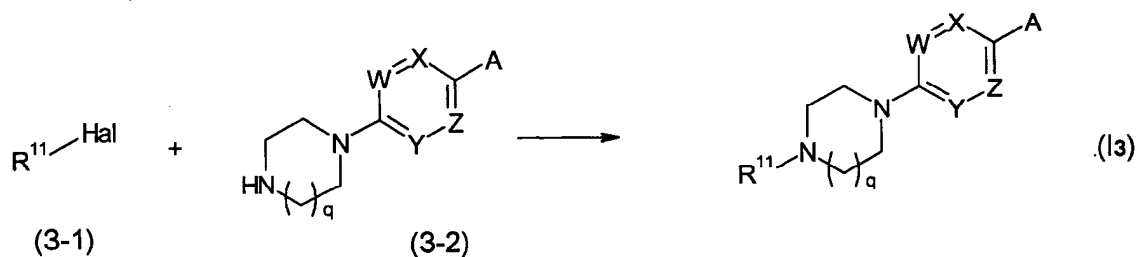
45 Цианосоединение формулы Ж-1, где X, Y, Z, W и R^1 являются такими, как определено в данном описании, и A представляет собой арильную или гетероарильную группу, может быть подвергнуто взаимодействию с металлоорганическим соединением формулы Ж-2 или Ж-3 и затем кислотному гидролизу, например, водной соляной кислотой с получением соединения формулы Iж. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе,

50

подобном, например, тетрагидрофурану или тетрагидрофурану/толуолу, при температуре вплоть до температуры дефлегмации. Соединения формулы Ж-1 могут быть получены в соответствии с другой(ими) Общей(ими) методикой(ами), приведенной(ыми) в данном описании.

Общая методика 3

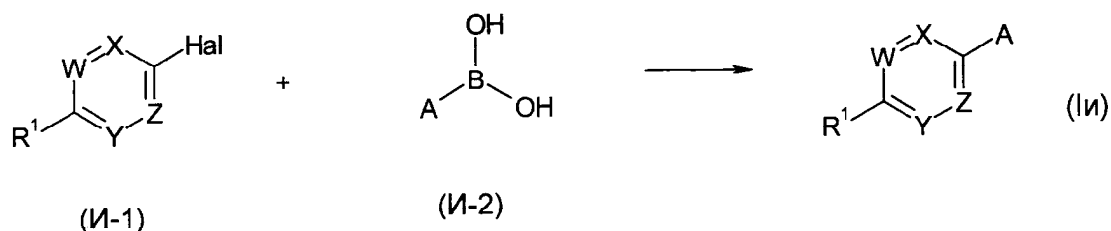
Соединения формулы I, где R^{11} , q , A , X , Y , W и Z являются такими, как определено в описании формулы I, которые здесь обозначены формулой I3, могут быть получены таким путем, как приведено ниже:



Соединение формулы 3-1, где Hal представляет собой хлор, бром или йод, может быть подвергнуто взаимодействию с амином формулы 3-2, где q , A , X , Y , Z и W являются такими, как определено в данном описании, с получением соединения формулы I3. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, диметилформамиду, диметилсульфоксиду, ацетонитрилу или 2-бутанону, при температуре вплоть до температуры дефлегмации. Данная реакция может быть выполнена в присутствии основания, такого как, например, гидрид натрия, карбонат калия или *N,N*-диизопропилэтиламин, и катализатора, подобного, например, иодиду калия. Соединения формулы 3-2 могут быть получены в соответствии с другой(ими) Общей(ими) методикой(ами), приведенной(ыми) в данном описании.

Общая методика И

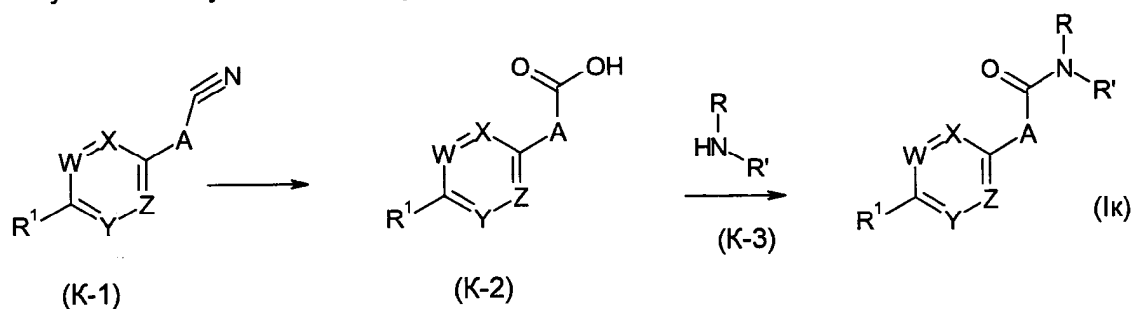
Соединения формулы I, где каждый из A , X , Y , W , Z и R^1 является таким, как определено в описании формулы I, которые здесь обозначены формулой Iи, могут быть получены таким путем, как приведено ниже:



Соединение формулы И-1, где каждый из X, Y, W, Z и R¹ является таким, как определено в данном описании, и Hal представляет собой хлор, бром или иод, может быть подвергнуто взаимодействию с производным борной кислоты формулы И-2 или с соответствующим сложноэфирным производным борной кислоты, где А является таким, как определено в данном описании, с получением соединения формулы Иi. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, ацетонитрилу/воде, при температуре вплоть до 150°C в присутствии подходящего катализатора, подобного, например, бистрифенилфосфинпалладий(II)дихлориду и карбонату натрия. Данная реакция может быть также выполнена другим путем с использованием в качестве исходных веществ реагентов, у которых группировки галогена и борной кислоты поменяли местами. Данная реакция может быть выполнена в условиях, аналогичных условиям, описанным выше.

Общая методика К

Соединения формулы I, где А представляет собой арил или гетероарил, возможно замещенные -C(=O)-NR'R, и каждый из X, Y, Z, W и R¹ является таким, как определено в описании формулы I, которые здесь обозначены формулой Ik, могут быть получены таким путем, как приведено ниже:



Карбоновая кислота формулы K-2, где каждый из А, X, Y, Z, W и R¹ является таким, как определено в данном описании, может быть подвергнута взаимодействию с амином формулы R'RNH с получением амида формулы Ik. Данная реакция может быть выполнена путем активации карбоновой кислоты, например, HOBT/EDAC в подходящем растворителе, подобном, например, ТГФ, и при температуре вплоть до температуры дефлегмации. Карбоновая кислота формулы K-2 может быть получена путем гидролиза нитрила формулы K-1, где каждый из А, X, Y, Z, W и R¹ является таким, как определено в данном описании. Данная реакция может быть выполнена в сильных кислотных условиях, например в 6 н. соляной кислоте, при температуре вплоть до температуры дефлегмации.

Соединения формулы К-1 могут быть получены в соответствии с другой(ими) Общей(ими) методикой(ами), приведенной(ыми) в данном описании.

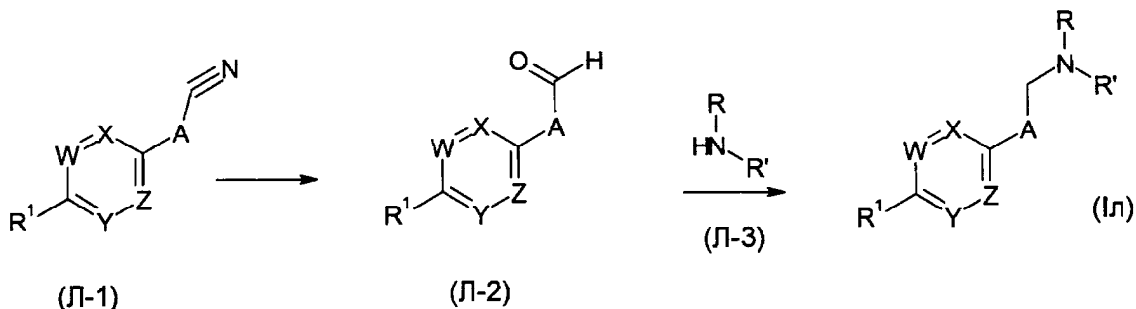
5

Общая методика Л

Соединения формулы I, где А представляет собой арил или гетероарил, возможно замещенные $-CH_2-NR'R$, и каждый из X, Y, Z, W и R^1 является таким, как определено в описании формулы I, которые здесь обозначены формулой Iл, могут быть получены таким путем, как приведено ниже:

10

15



20

25

30

35

40

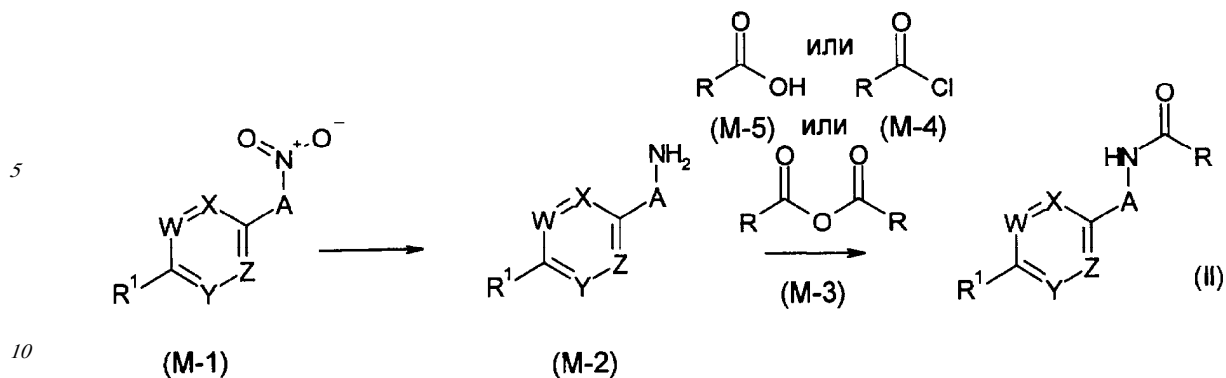
Карбоксальдегид формулы Л-2, где каждый из А, X, Y, Z, W и R^1 является таким, как определено в данном описании, может быть подвергнут взаимодействию с амином формулы $R'RNH$ в восстановительных условиях с получением амина формулы Iл. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, тетрагидрофурану или 1,2-дихлорэтану, при температуре вплоть до температуры дефлегмации. Восстанавливающим агентом может являться, например, $NaCNBH_3$ или $NaBH(OAc)_3$, что возможно в присутствии кислого катализатора, подобного, например, уксусной кислоте. Карбоксальдегид формулы Л-2 может быть получен из нитрила формулы Л-1, где каждый из А, X, Y, Z, W и R^1 является таким, как определено в данном описании. Данная реакция может быть выполнена в присутствии восстанавливающего агента, например DIBAL-H или $LiAlH_4$, в подходящем растворителе, например ТГФ, при температуре от $-40^\circ C$ до температуры дефлегмации. Соединения формулы Л-1 могут быть получены в соответствии с другой(ими) Общей(ими) методикой(ами), приведенной(ыми) в данном описании.

45

Общая методика М

Соединения формулы I, где А представляет собой арил или гетероарил, возможно замещенные $R-C(=O)NH-$, и каждый из X, Y, Z, W и R^1 является таким, как определено в описании формулы I, которые здесь обозначены формулой II, могут быть получены таким путем, как приведено ниже:

50



15

20

25

30

35

40

Ароматический амин формулы М-2, где каждый из X, Y, Z, W и R¹ является таким, как определено в данном описании, и А представляет собой арильную или гетероарильную группу, может быть ацилирован активированным производным карбоновой кислоты с получением соединения формулы II. Таким активированным производным карбоновой кислоты может являться хлорангидрид или ангидрид карбоновой кислоты формулы М-4 или М-3, соответственно. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, дихлорметану или уксусной кислоте, при температуре вплоть до температуры дефлегмации. Карбоновая кислота формулы М-5 также может быть подвергнута взаимодействию с амином формулы М-2 с получением амида формулы II. Данная реакция может быть выполнена путем активации карбоновой кислоты, например, НОВ/EDAC в подходящем растворителе, подобном, например, ТГФ, и при температуре вплоть до температуры дефлегмации. Соединения формулы М-2 могут быть получены путем гидрогенизации нитросоединения формулы М-1, где X, Y, Z, W и R¹ являются такими, как определено в данном описании, и А представляет собой арильную или гетероарильную группу. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, этанолу и/или воде, при температуре вплоть до температуры дефлегмации в присутствии восстанавливающего агента, например Fe-порошка. Другими восстановительными условиями могут являться условия гидрогенизации газообразным водородом в присутствии подходящего катализатора, например Pd/C (палладия на углероде), при давлении до 3000 psi (20,685·10⁶ Па). Соединения формулы М-1 могут быть получены в соответствии с другой(ими) Общей(ими) методикой(ами), приведенной(ыми) в данном описании.

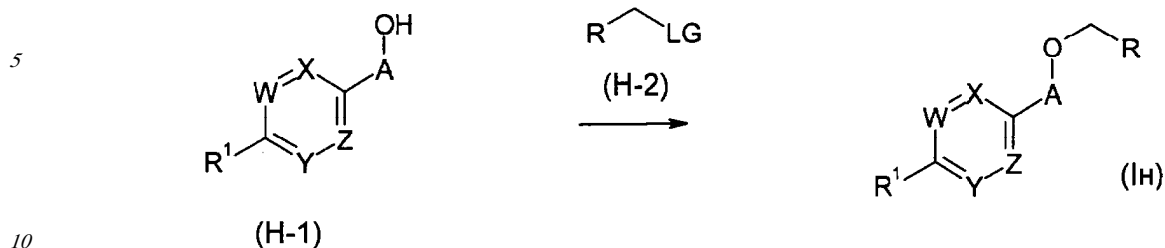
45

Общая методика Н

Соединения формулы I, где А представляет собой арил или гетероарил, возможно замещенные R-(CH)₂-O-, и каждый из X, Y, Z, W и R¹ является таким, как

50

определено в описании формулы I, которые здесь обозначены формулой In, могут быть получены таким путем, как приведено ниже:



15

Ароматический спирт формулы H-1, где каждый из X, Y, Z, W и R¹ является таким, как определено в данном описании, и A представляет собой арильную или гетероарильную группу, может быть алкилирован соединением формулы H-2, где LG представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген или мезилат. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, ДМФА, при температуре вплоть до

20

температуры дефлегмации и в присутствии основания, подобного, например, гидриду натрия. Соединения формулы H-1 могут быть получены в соответствии с другой(ими) Общей(ими) методикой(ами), приведенной(ыми) в данном описании.

25

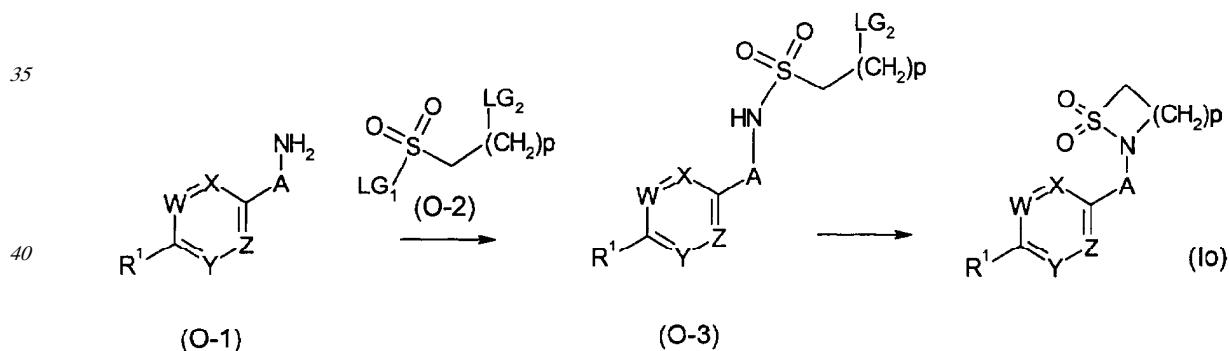
Общая методика O

30

Соединения формулы I, где A представляет собой арил или гетероарил, возможно замещенные циклическим сульфонамидом, и где p имеет значение 1-4 и каждый из X, Y, Z, W и R¹ является таким, как определено в описании формулы I, которые здесь обозначены формулой Io, могут быть получены таким путем, как

35

приведено ниже:



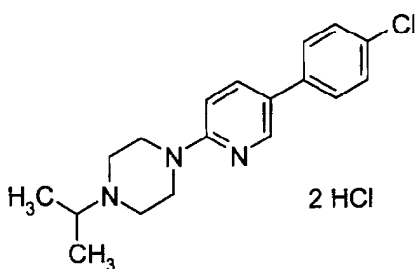
50

Ароматический амин формулы O-1, где каждый из X, Y, Z, W и R¹ является таким, как определено в данном описании, и A представляет собой арильную или гетероарильную группу, может быть подвергнут взаимодействию с активированной сульфоновой кислотой формулы O-2, где p имеет значение 1-4 и LG1 и LG2 представляют собой подходящие уходящие группы, такие как, например, галоген, с

получением соединения формулы O-3. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, ДМФА, при температуре вплоть до температуры дефлегмации и в присутствии основания, подобного, например, ТЕА. Соединение формулы O-3 может быть подвергнуто циклизации с получением соединения формулы Io. Данная реакция может быть выполнена в подходящем растворителе, подобном, например, ДМФА, при температуре вплоть до температуры дефлегмации и в присутствии основания, подобного, например, NaN. Соединения формулы O-1 могут быть получены в соответствии с другой(ими) Общей(ими) методикой(ами), приведенной(ыми) в данном описании.

Пример 1 (Общая методика А)

1-[5-(4-Хлорфенил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазин, дигидрохлорид



Смесь 2-хлор-5-(4-хлорфенил)пиридина (500 мг, 2,23 ммоль), ДМСО (2,0 мл) и 1-изопропилпиперазина (3 мл, 23,4 ммоль) перемешивали и нагревали при 100°C С в масляной бане в течение ночи. Данную реакционную смесь вливали в воду (75 мл), и твердое вещество выделяли путем фильтрации, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (Kieselgel 60, mesh 0,040-0,63), элюировали смесью этилацетата и метанола (4:1). В результате сбора соответствующих фракций получали 600 мг (85%) 1-[5-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазина.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1.10 (d, 6H), 2.63-2.68 (m, 4H), 2.75 (гептет, 1H), 3.59-3.66 (m, 4H), 6.69 (d, 1H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.67 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H).

Данное свободное основание растворяли в смеси 0,5 н. раствора соляной кислоты и этанола. После растворения смесь упаривали и затем повторно упаривали с этанолом. Твердый остаток перекристаллизовывали из этанола (50 мл) с получением 740 мг (81%) 1-[5-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазина, дигидрохлорида.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMFSO}-d_6$) δ 1.32 (d, 6H), 3.05-3.22 (m, 2H), 3.45-3.67 (m, 5H), 4.49-4.61 (m, 2H), 4.9 (уширенный s, 6H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.13-8.19 (m, 1H), 8.42-8.46 (m, 1H), 11.4 (уширенный s, 1H).

Микроанализ $C_{18}H_{22}ClN_3$, 2 x HCl, 2,5 x H₂O:

Рассчитано: C: 49,84%; H: 6,74%; N: 9,69%;

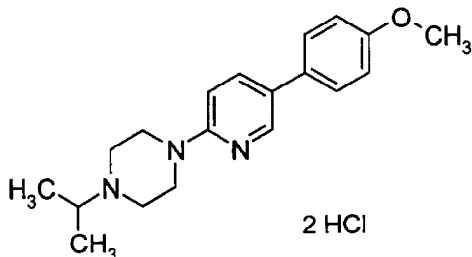
Найдено: C: 49,82%; H: 6,66%; N: 9,36%.

5

Пример 2 (Общая методика А)

1-Изопропил-4-[5-(4-метоксифенил)пиридин-2-ил]пиперазин, дигидрохлорид

10



15

20

25

30

35

40

45

50

Смесь 2-хлор-5-(4-метоксифенил)пиридина (200 мг, 0,91 ммоль), сухого ДМСО (2,0 мл) и 1-изопропилпиперазина (500 мг, 3,9 ммоль) перемешивали и нагревали при 130°C в масляной бане в течение ночи, затем при 150°C в течение 4 ч, оставляли на 2 суток при комнатной температуре и затем нагревали при 140°C в течение ночи. Реакционной смеси давали охладиться, и затем вливали в воду (100 мл). Данную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл), и органический экстракт промывали водой и сушили (MgSO₄). Растворитель выпаривали с получением твердого остатка, который растворяли в 0,5 н. соляной кислоте (20 мл). Небольшое количество нерастворенного твердого вещества удаляли путем фильтрации, и водный раствор упаривали с получением остатка, который повторно упаривали с абсолютным этанолом. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из абсолютного этанола с получением 210 мг (60%) 1-[5-(4-метоксифенил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазина, дигидрохлорида.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1.51 (d, 6H), 3.23-3.34 (m, 2H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.64-4.71 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 12.9 (уширенный s, 1H).

Микроанализ $C_{19}H_{25}N_3O$, 2 x HCl, 3 x H₂O:

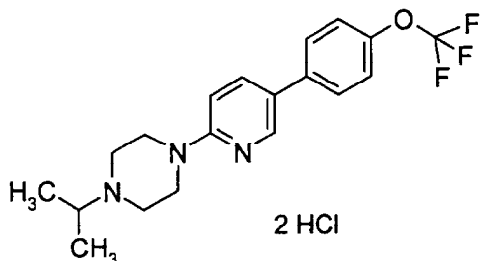
Рассчитано: C: 52,06%; H: 7,59%; N: 9,58%;

Найдено: C: 51,99%; H: 7,47%; N: 9,21%.

Пример 3 (Общая методика А)

1-Изопропил-4-[5-(4-трифторметоксифенил)пиридин-2-ил]пиперазин, дигидрохлорид

5



10

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-трифторметоксифенил)пиридин и 1-изопропилпиперазин.

Т. пл. = 271-273°C

15

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.32 (d, 6H), 3.05-3.21 (m, 2H), 3.45-3.67 (m, 5H), 4.50-4.61 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 11.4 (уширенный s, 1H).

Микроанализ $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, 2 x HCl:

20

Рассчитано: С: 52,06%; Н: 5,52%; N: 9,59%;

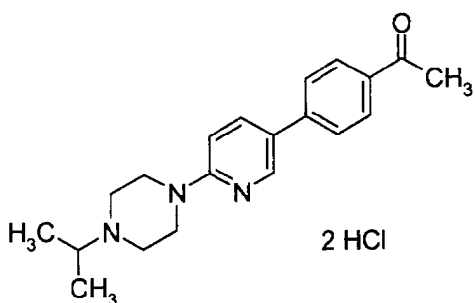
Найдено: С: 52,07%; Н: 5,53%, N: 9,36%.

Пример 4 (Общая методика А)

25

1-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}этанон, дигидрохлорид

30



35

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-ацетилфенил)пиридин и 1-изопропилпиперазин.

40

Т. пл. = 288-290°C.

45

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.32 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.05-3.22 (m, 2H), 3.40-3.67 (m, 5H), 4.51-4.62 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.4 (уширенный s, 1H).

Микроанализ $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$, 2 x HCl, 1,25 x H_2O :

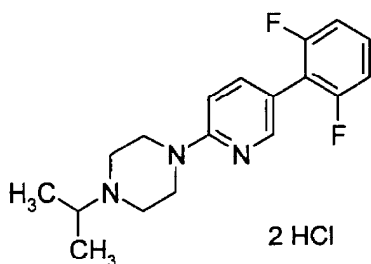
Рассчитано: С: 57,35%; Н: 7,10%; N: 10,03%;

50

Найдено: С: 57,06%; Н: 7,05%, N: 9,78%.

Пример 5 (Общая методика А)

1-[5-(2,6-Дифторфенил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазин,
дигидрохлорид



15 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(2,6-дифторфенил)пиридин и 1-изопропилпиперазин.

20 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.33 (d, 6H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.44-3.65 (m, 5H), 4.50-4.60 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.43-7.54 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.4 (уширенный s, 1H).

Микроанализ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3$, 2 x HCl, 0,5 x H_2O :

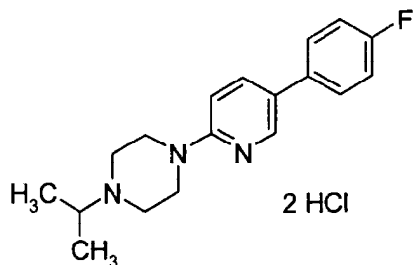
Рассчитано: C: 54,14%; H: 6,06%; N: 10,52%;

Найдено: C: 54,02%; H: 6,04%; N: 10,25%.

25

Пример 6 (Общая методика А)

1-[5-(4-Фторфенил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазин, дигидрохлорид



40 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-фторфенил)пиридин и 1-изопропилпиперазин.

45 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.32 (d, 6H), 3.06-3.20 (m, 2H), 3.45-3.67 (m, 5H), 4.49-4.59 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.4 (уширенный s, 1H).

Микроанализ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, 2 x HCl, 3,5 x H_2O :

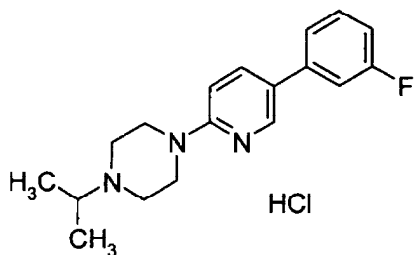
Рассчитано: C: 49,66%; H: 7,18%; N: 9,65%;

50

Найдено: С: 50,01%; Н: 7,05%, N: 9,47%.

Пример 7 (Общая методика А)

1-[5-(3-Фторфенил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазин, гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(3-фторфенил)пиридин и 1-изопропилпиперазин.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.32 (d, 6H), 2.99-3.14 (m, 2H), 3.36-3.67 (m, 5H), 4.45-4.55 (m, 2H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.43-7.57 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.0 (уширенный s, 1H).

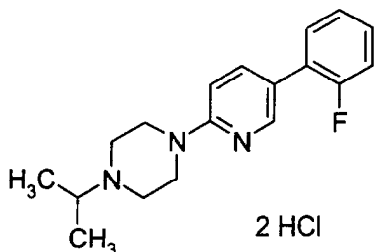
Микроанализ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, HCl, 0,5 x H_2O :

Рассчитано: С: 62,69%; Н: 7,01%; N: 12,18%;

Найдено: С: 62,93%; Н: 6,88%, N: 11,91%.

Пример 8 (Общая методика А)

1-[5-(2-Фторфенил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазин, дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(2-фторфенил)пиридин и 1-изопропилпиперазин.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.33 (d, 6H), 3.06-3.22 (m, 2H), 3.44-3.69 (m, 5H), 4.50-4.61 (m, 2H), 7.25-7.48 (m, 4H), 7.59 (t, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.4 (уширенный s, 1H).

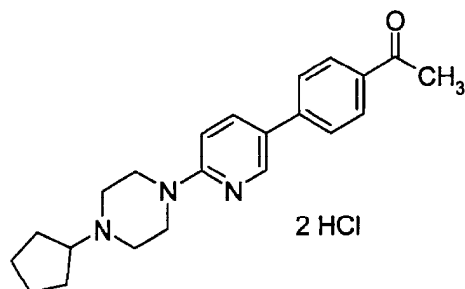
Микроанализ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, 2 x HCl:

Рассчитано: С: 58,07%; Н: 6,50%; N: 11,29%;

Найдено: С: 58,16%; Н: 6,61%, N: 10,94%.

Пример 9 (Общая методика А)

1-[4-[6-(4-Циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил]этанон, дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-ацетилфенил)пиридин и 1-циклопентилпиперазин.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.47-1.63 (m, 2H), 1.68-1.95 (m, 4H), 1.96-2.09 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.03-3.19 (m, 2H), 3.44-3.65 (m, 5H), 4.47-4.57 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 11.5 (уширенный s, 1H).

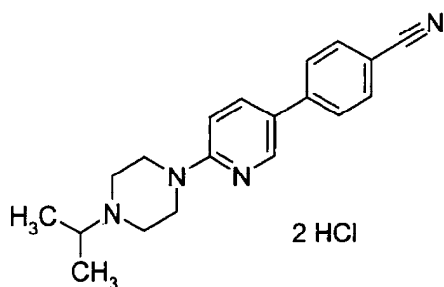
Микроанализ $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$, 2 x HCl, 2 x H_2O :

Рассчитано: С: 57,64%; Н: 7,26%; N: 9,17%;

Найдено: С: 58,06%; Н: 7,23%; N: 9,10%.

Пример 10 (Общая методика А)

4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензонитрил, дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-цианофенил)пиридин и 1-изопропилпиперазин.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.32 (d, 6H), 3.04-3.19 (m, 2H), 3.46-3.66 (m, 5H), 4.52-4.62 (m, 2H), 5.05 (уширенный s, 6 H), 7.24 (d, 1H), 7.91 (s, 4H), 8.19 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.4 (уширенный s, 1H).

Микроанализ $C_{19}H_{22}N_4$, 2 x HCl, 2,5 x H₂O:

Рассчитано: C: 53,78%; H: 6,89%; N: 13,20%;

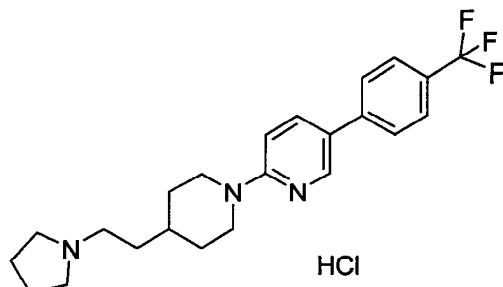
Найдено: C: 53,51%; H: 6,82%, N: 12,59%.

5

Пример 11 (Общая методика А)

(4-(2-Пирролидин-1-илэтил)пиперидин-1-ил)-5-(4-трифторметилфенил)пиридин, гидрохлорид

10



15

20

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-трифторметилфенил)пиридин и 4-(2-пирролидиноэтил)пиперидин.

25

Т. пл. = 166-168°C.

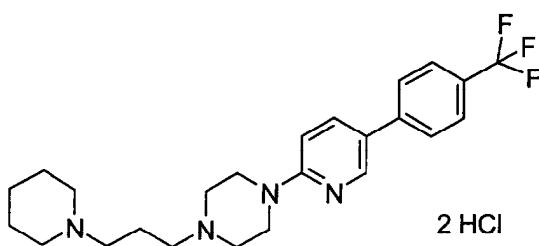
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.35-2.31 (m, 11H), 2.76-2.97 (m, 2H), 3.10-3.26 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.69-3.87 (m, 2H), 4.48-4.67 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.2 (уширенный s, 1H), 15.5 (уширенный s, 1H).

30

Пример 12 (Общая методика А)

1-(3-Пиперидин-1-илпропил)-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин, дигидрохлорид

35



40

45

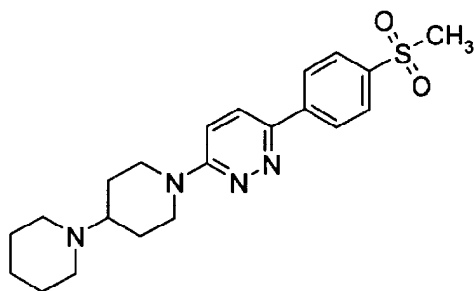
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-трифторметилфенил)пиридин и 1-(3-пиперидинопропил)пиперазин.

50

ЖХВД (Методика А): t_r = 12,05 мин (100%).

Пример 13 (Общая методика А)

1'-[6-(4-Метансульфонилфенил)пиридазин-3-ил]-[1,4']бипиперидинил



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-метансульфонилфенил)пиридазин и 4-(пиперид-1-ил)пиперидин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.24 (t, $J=6.82$ Гц, 1H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 5H, 1.98 (d, $J=12.63$ Гц, 2H), 2.47-2.63 (m, 4H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.72 (q, $J=7.07$ Гц, 1H), 4.56 (d, $J=13.14$ Гц, 2H), 7.01 (d, $J=9.60$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J=9.60$ Гц, 1H), 8.02 (d, $J=8.59$ Гц, 2H), 8.20 (d, $J=8.59$ Гц, 2H).

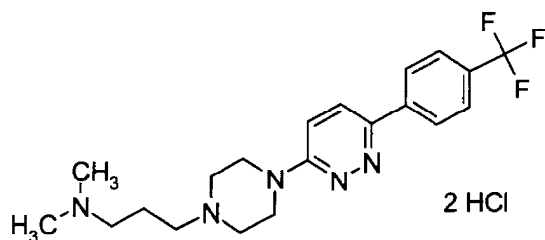
Микроанализ $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 0,25 x H_2O :

Рассчитано: С: 62,27%; Н: 7,09%; N: 13,83%;

Найдено: С: 61,85%; Н: 6,84%; N: 13,49%.

Пример 14 (Общая методика А)

Диметил-(3-{4-[6-(4-трифторметилфенил)пиридазин-3-ил]пиперазин-1-ил}пропил)амин, дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-трифторметилфенил)пиридазин и (3-диметиламинопроп-1-ил)пиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 2.06-2.35 (m, 2H), 2.85 (s, 5H), 3.13-3.23 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 4.70 (s, 7H), 7.68 (d, $J=10.11$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=8.59$ Гц, 2H), 7.90 (d, $J=8.59$ Гц, 2H), 8.08 (d, $J=9.60$ Гц, 1H).

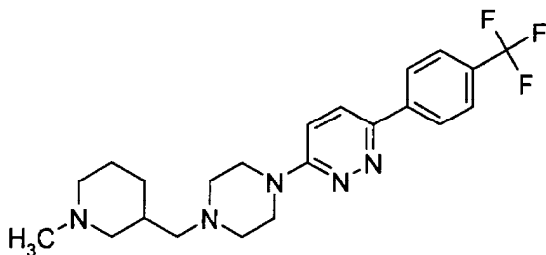
Микроанализ $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{F}_3$, 2 x HCl, 2,75 x H_2O :

Рассчитано: С: 46,56%; Н: 6,54%; N: 13,57%;

Найдено: С: 46,53%; Н: 6,35%; N: 13,32%.

Пример 15 (Общая методика А)

3-[4-(1-Метилпиперидин-3-илметил)пиперазин-1-ил]-6-(4-трифторметилфенил)пиридазин

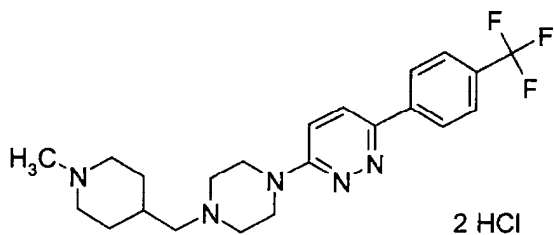


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-трифторметилфенил)пиридазин и (1-метилпиперидин-3-илметил)пиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.12-1.31 (m, 1H), 1.71-2.01 (m, 2H), 2.54-2.97 (m, 4H), 3.04-3.33 (m, 3H), 3.40 (d, $J=10.61$ Гц, 1H), 3.53-3.86 (m, 9H), 4.62 (уширенный s, 1H), 7.78 (d, $J=10.11$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J=8.08$ Гц, 2H), 8.23-8.37 (m, 3H).

Пример 16 (Общая методика А)

3-[4-(1-Метилпиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил]-6-(4-трифторметилфенил)пиридазин, дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных

веществ 3-хлор-6-(4-трифторметилфенил)пиридазин и (1-метилпиперидин-4-илметил)пиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.48-1.64 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.68-2.79 (m, 3H), 2.94 (t, $J=11.87$ Гц, 2H) 3.06-3.25 (m, 4H) 3.69 (d, $J=12.13$ Гц, 4H) 4.58 (d, $J=13.64$ Гц, 2H) 7.65 (d, $J=9.60$ Гц, 1H) 7.89 (d, $J=8.59$ Гц, 2H) 8.23 (d, $J=9.60$ Гц, 1H) 8.29 (d, $J=8.08$ Гц, 2H).

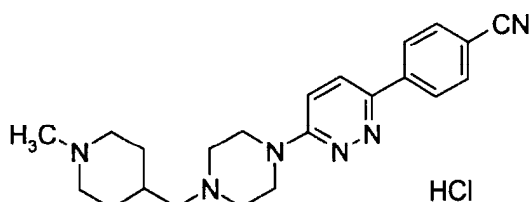
Микроанализ $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{F}_3$, 2 x HCl, 2,75 x H_2O :

Рассчитано: С: 48,85%; Н: 6,43%; N: 12,95%

Найдено: С: 49,00%; Н: 6,23%; н. 12,80%.

Пример 17 (Общая методика А)

4-{6-[4-(1-Метилпиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил]пиридазин-3-ил}бензонитрил, гидрохлорид

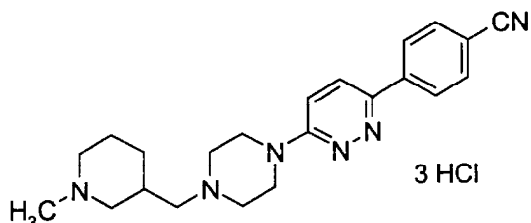


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-цианофенил)пиридазин и (1-метилпиперидин-4-илметил)пиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1.45-1.62 (m, 2H), 2.06 (d, $J=14.15$ Гц, 2H), 2.17-2.32 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 3H), 2.98 (t, 1H), 3.19 (d, $J=7.07$ Гц, 2H), 3.25-3.63 (m, 7H), 3.80-4.30 (уширенный m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.06 (d, $J=10.11$ Гц, 1H).

Пример 18 (Общая методика А)

4-{6-[4-(1-Метилпиперидин-3-илметил)пиперазин-1-ил]пиридазин-3-ил}бензонитрил, тригидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-цианофенил)пиридазин и (1-метилпиперидин-3-илметил)пиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1.30 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.41 (dd, $J=6.82, 3.28$ Гц, 1H), 2.84 (m, 5H), 3.21 (d, $J=6.57$ Гц, 2H), 3.49 (m, 6H), 4.03 (m, 4H), 7.81 (m, 3H) 7.91 (d, 2H), 8.17 (d, $J=9.60$ Гц, 1H).

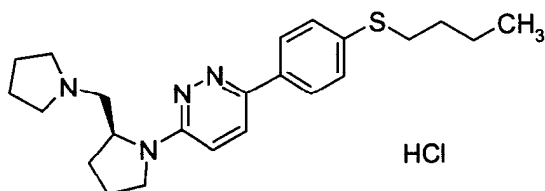
Микроанализ $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6$, 3 x HCl, 3,75 x H_2O :

Расчислено: С: 47,75%; Н: 7,01%; N: 15,18%

Найдено: С: 47,99%; Н: 6,96%; N: 15,01%.

Пример 19 (Общая методика А)

(S)-3-(4-Бутилсульфанилфенил)-6-(2-пирролидин-1-илметилпирролидин-1-ил)пиридазин, гидрохлорид

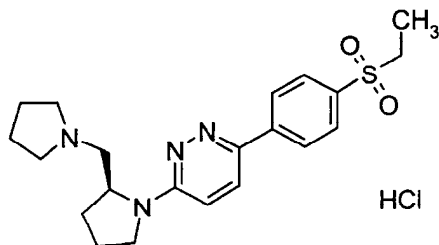


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-бутилсульфанилфенил)пиридазин и (2S)-(пирролидин-1-илметил)пирролидин.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 0.74 (t, $J=7.33$ Гц, 3H), 1.00 (t, $J=7.07$ Гц, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 2.04 (m, 5H) 2.88 (t, $J=7.58$ Гц, 2H), 3.24 (m, 6H), 3.62 (m, 3H), 4.46 (m, $J=6.06$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J=8.59$ Гц, 2H), 7.47 (d, $J=10.11$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=8.59$ Гц, 2H), 8.00 (d, $J=9.60$ Гц, 1H).

Пример 20 (Общая методика А)

(S)-3-(4-Этансульфонилфенил)-6-(2-пирролидин-1-илметилпирролидин-1-ил)пиридазин, гидрохлорид

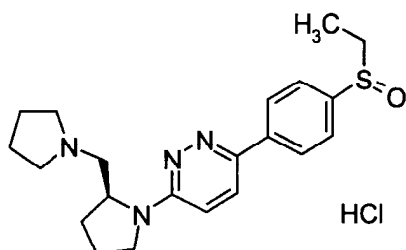


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-этансульфонилфенил)пиридазин и (2S)-(пирролидин-1-илметил)пирролидин.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1.12 (t, $J=7.33$ Гц, 3H), 2.10 (m, 8H), 3.16 (m, 2H), 3.27 (q, $J=7.58$ Гц, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 7.42 (d, $J=9.60$ Гц, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.02 (d, $J=9.60$ Гц, 1H).

Пример 21 (Общая методика А)

(S)-3-(4-Этансульфинилфенил)-6-(2-пирролидин-1-илметилпирролидин-1-ил)пиридазин, гидрохлорид

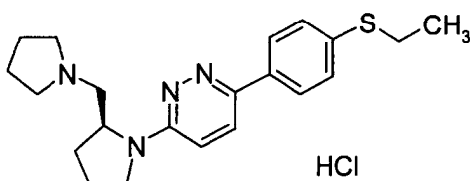


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-этансульфинилфенил)пиридазин и (2S)-(пирролидин-1-илметил)пирролидин.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1.03 (t, $J=7.33$ Гц, 3H), 2.04 (m, 8H), 2.89 (m, 1H), 3.02 (m, 3H), 3.31 (m, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.50 (q, $J=5.73$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J=9.60$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=7.07$ Гц, 2H), 7.89 (d, $J=8.08$ Гц, 2H), 7.97 (d, $J=9.60$ Гц, 1H).

Пример 22 (Общая методика А)

(S)-3-(4-Этилсульфанилфенил)-6-(2-пирролидин-1-илметилпирролидин-1-ил)пиридазин, гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-этилсульфанилфенил)пиридазин и (2S)-(пирролидин-1-илметил)пирролидин.

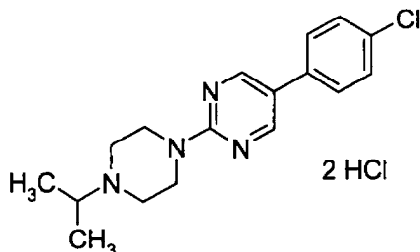
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1.37 (t, $J=7.33$ Гц, 3H), 2.20 (m, 7H), 3.10 (q, $J=7.07$ Гц, 2H), 3.47 (m, 6H), 3.84 (уширенный s, 2H), 3.97 (уширенный s, 1H), 4.73 (уширенный s, 1H), 7.52 (d, $J=7.58$ Гц, 2H), 7.91 (m, $J=7.58$ Гц, 3H), 8.41 (m, 1H).

5

Пример 23 (Общая методика А)

5-(4-Хлорфенил)-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин, дигидрохлорид

10



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-хлорфенил)пиримидин и 1-изопропилпиперазин.

20

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 1.33 (d, $J=6.41$ Гц, 6H), 3.08 (m, 2H), 3.53 (m, 5H), 4.82 (d, $J=13.94$ Гц, 2H), 7.54 (d, $J=8.67$ Гц, 2H), 7.74 (d, $J=8.67$ Гц, 2H), 8.82 (s, 2H).

25

Микроанализ $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{Cl}$, 2 x HCl:

Рассчитано: С: 52,39%; Н: 5,95%; N: 14,37%;

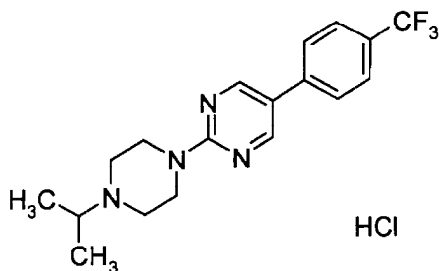
Найдено: С: 52,90%; Н: 6,04%; N: 14,18%.

30

Пример 24 (Общая методика А)

2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-(4-трифторметилфенил)пиримидин, гидрохлорид

35



40

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-трифторметилфенил)пиримидин и 1-изопропилпиперазин.

45

50

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.31 (d, $J=6.57$ Гц, 6H), 3.05 (m, 2H), 3.51 (m, 5H), 4.82 (d, $J=14.65$ Гц, 2H), 7.81 (d, $J=8.08$ Гц, 2H), 7.93 (d, $J=8.08$ Гц, 2H), 8.89 (m, 2H), 11.23 (уширенный s, 1H).

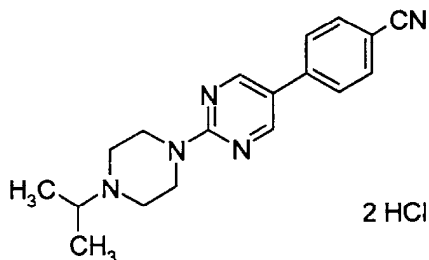
Микроанализ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4$, 1,75 x HCl:

Рассчитано: C: 52,20%; H: 5,54%; N: 13,53%;

Найдено: C: 52,41%; H: 5,54%; N: 13,26%.

Пример 25 (Общая методика А)

4-[2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензонитрил,
дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-цианофенил)пиримидин и 1-изопропилпиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.31 (d, $J=6.57$ Гц, 6H), 3.07 (m, 2H), 3.52 (m, 5H), 4.81 (d, $J=14.15$ Гц, 2H), 7.93 (s, 4H), 8.91 (s, 2H), 11.34 (уширенный s, 1H).

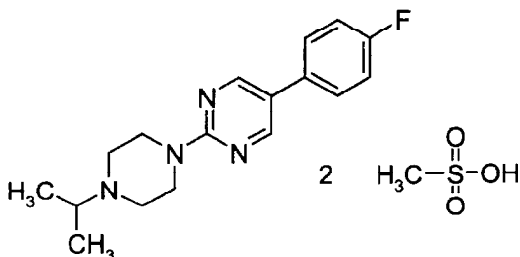
Микроанализ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5$, 2 x HCl, 0,75 x H_2O :

Рассчитано: C: 54,90%; H: 6,27%; N: 17,78%;

Найдено: C: 55,23%; H: 6,45%; N: 17,54%.

Пример 26 (Общая методика А)

5-(4-Фторфенил)-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин,
диметансульфонат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-фторфенил)пиримидин и 1-изопропилпиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + D_2O) δ 1.29 (d, $J=7.07$ Гц, 6H), 2.39 (s, 6H), 3.10 (m, 2H), 3.32 (t, $J=12.38$ Гц, 2H), 3.55 (m, 3H), 7.31 (t, $J=8.84$ Гц, 2H), 7.73 (dd, $J=8.84$, 5.31 Гц, 2H), 8.79 (s, 2H), 9.52 (уширенный s, 1H).

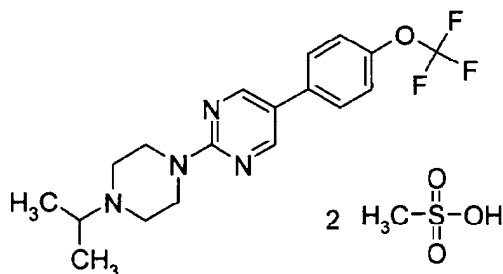
Микроанализ $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{F}$, 2 x $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$:

Рассчитано: С: 46,33%; Н: 5,93%; N: 11,37%;

Найдено: С: 46,05%; Н: 6,07%; N: 11,06%.

Пример 27 (Общая методика А)

2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-(4-трифторметоксифенил)пиримидин, диметансульфонат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-трифторметоксифенил)пиримидин и 1-изопропилпиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + D_2O) δ 1.31 (d, $J=6.57$ Гц, 6H), 2.41 (s, 6H), 3.12 (m, 2H), 3.34 (t, $J=12.13$ Гц, 2H), 3.56 (m, 3H), 4.86 (d, $J=14.15$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J=8.08$ Гц, 2H), 7.83 (d, $J=8.59$ Гц, 2H), 8.84 (s, 2H).

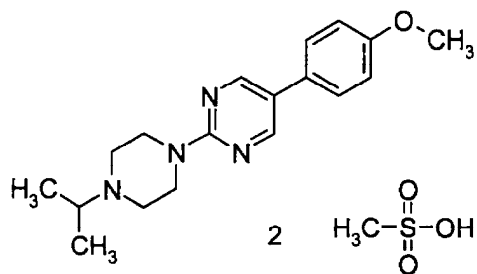
Микроанализ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, 2 x $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, 0,75 x H_2O :

Рассчитано: С: 41,99%; Н: 5,37%; N: 9,79%;

Найдено: С: 42,17%; Н: 5,34%; N: 9,74%.

Пример 28 (Общая методика А)

2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-(4-метоксифенил)пиримидин, диметансульфонат

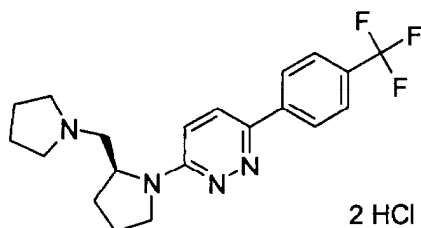


10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-метоксифенил)пиримидин и 1-изопропилпиперазин.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1.29 (d, *J*=6.57 Гц, 6H), 2.40 (s, 6H), 3.07 (m, 2H), 3.31 (t, *J*=12.13 Гц, 2H), 3.54 (m, *J*=11.37, 11.37 Гц, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.81 (d, *J*=14.15 Гц, 2H), 7.03 (d, *J*=8.59 Гц, 2H), 7.61 (d, *J*=9.10 Гц, 2H), 8.75 (s, 2H), 9.52 (уширенный s, 1H).

20 **Пример 29 (Общая методика А)**

(*S*)-3-(2-Пирролидин-1-илметилпирролидин-1-ил)-6-(4-трифторметилфенил)пиридазин, дигидрохлорид



35 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-трифторметилфенил)пиридазин и (*2S*)-(пирролидин-1-илметил)пирролидин.

40 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 2.20 (m, 8H), 3.31 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 4.80 (m, 1H), 7.91 (m, *J*=8.59 Гц, 3H), 8.20 (d, *J*=8.08 Гц, 2H), 8.45 (d, *J*=9.60 Гц, 1H).

Микроанализ C₂₀H₂₃F₃N₄, 2 x HCl, 3 x H₂O:

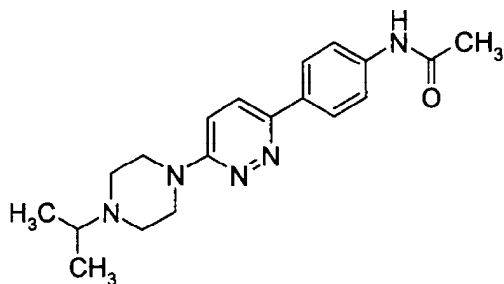
Рассчитано: С: 47,72%; Н: 6,21%; N: 11,13%;

Найдено: С: 47,95%; Н: 6,35%; N: 10,92%.

45 **Пример 30 (Общая методика А)**

N-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}ацетамид

50

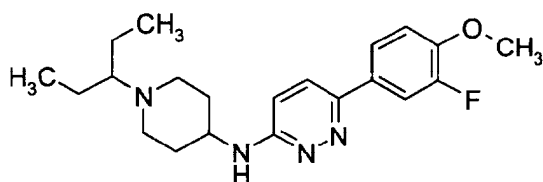


10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-ацетиламинофенил)пиридазин и 1-изопропилпиперазин.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.10 (d, 6H), 2.20 (m, 3H), 2.68 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 6.97 (d, $J=9.60$ Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=9.10, 5.05$ Гц, 3H), 7.96 (d, $J=8.59$ Гц, 2H).

20 **Пример 31 (Общая методика А)**

[1-(1-Этилпропил)пиперидин-4-ил]-[6-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридазин-3-ил]амин

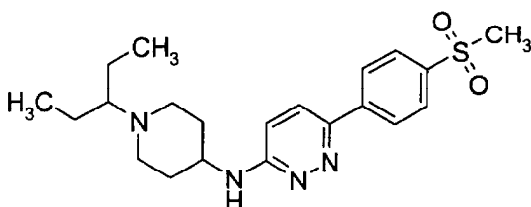


30 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-метокси-3-фторфенил)пиридазин и 4-амино-1-(1-этилпропил)пиперидин.

35 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0.93 (m, 6H), 1.47 (m, 7H), 2.07 (d, $J=11.62$ Гц, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.83 (d, $J=12.13$ Гц, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.90 (d, $J=9.10$ Гц, 1H), 7.17 (t, $J=8.59$ Гц, 1H), 7.68 (m, 3H).

40 **Пример 32 (Общая методика А)**

[1-(1-Этилпропил)пиперидин-4-ил]-[6-(4-метансульфонилфенил)пиридазин-3-ил]амин



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-метансульфонилфенил)пиридазин и 4-амино-1-(1-этилпропил)пиперидин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0.93 (m, 6H), 1.49 (m, 7H), 2.08 (d, $J=11.62$ Гц, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.85 (d, $J=12.13$ Гц, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 6.96 (d, $J=9.60$ Гц, 1H), 7.83 (d, $J=9.60$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J=8.59$ Гц, 2H), 8.19 (d, $J=8.59$ Гц, 2H).

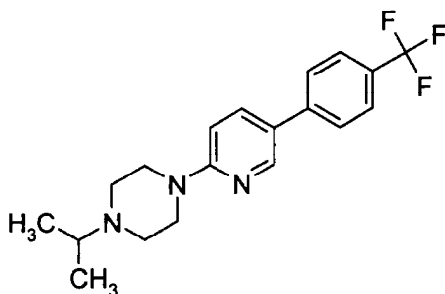
Микроанализ $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$:

Рассчитано: С: 62,66%; Н: 7,51%; N: 13,92%;

Найдено: С: 62,38%; Н: 7,58%; N: 13,31%.

Пример 33 (Общая методика А)

1-Изопропил-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-трифторметилфенил)пиридин и 1-изопропилпиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.00 (d, $J=6.57$ Гц, 6H), 2.52 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 6.93 (d, $J=9.09$ Гц, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.93 (dd, $J=8.84$, 2.78 Гц, 1H), 8.53 (d, $J=2.53$ Гц, 1H).

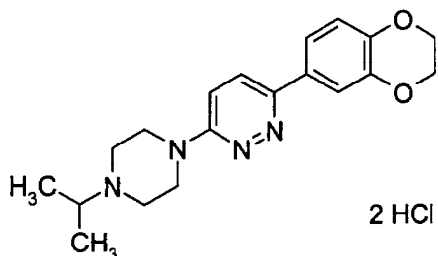
Микроанализ $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3$:

Рассчитано: С: 65,31%; Н: 3,35%; N: 12,03%;

Найдено: С: 65,08%; Н: 6,23%; N: 12,05%.

Пример 34 (Общая методика А)

3-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин, дигидрохлорид



10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-фенил)пиридазин и 1-изопропилпиперазин.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.32 (d, $J=6.57$ Гц, 6H), 3.18 (m, 2H), 3.53 (m, $J=12.13$ Гц, 3H), 3.75 (t, $J=12.38$ Гц, 2H), 4.32 (s, 4H), 4.60 (d, $J=13.64$ Гц, 2H), 7.05 (d, $J=8.08$ Гц, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.95 (d, $J=10.11$ Гц, 1H), 8.37 (d, $J=9.60$ Гц, 1H), 11.68 (уширенный s, 1H).

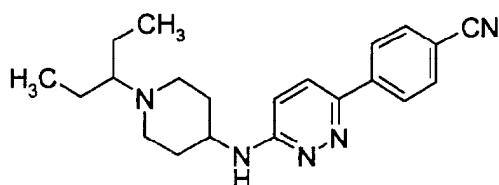
20 Микроанализ $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 2 x HCl:

Рассчитано: C: 55,21%; H: 6,34%; N: 13,55%;

Найдено: C: 55,25%; H: 6,40%; N: 13,55%.

25 **Пример 35 (Общая методика А)**

4-{6-[1-(1-Этилпропил)пиперидин-4-иламино]пиридазин-3-ил}бензонитрил

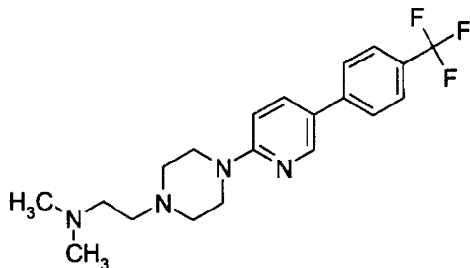


35 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-цианофенил)пиридазин и 4-амино-1-(1-этилпропил)пиперидин.

40 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.87 (t, $J=7.33$ Гц, 6H), 1.35 (m, 7H), 1.98 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.36 (t, $J=10.36$ Гц, 2H), 2.71 (m, $J=12.13$ Гц, 2H), 6.89 (d, $J=9.60$ Гц, 1H), 7.09 (d, $J=7.58$ Гц, 1H), 7.91 (m, 3H), 8.17 (d, $J=8.08$ Гц, 2H).

45 **Пример 36 (Общая методика А)**

Диметил-(2-{4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}этил)амин

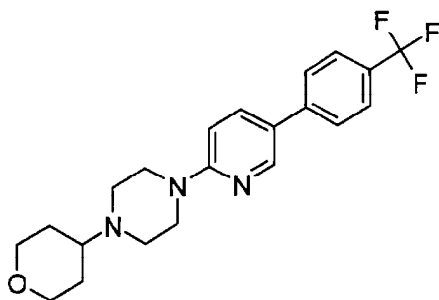


10
 15
 20
 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-хлор-5-(4-трифторметилфенил)пиридин и (2-диметиламиноэтил)-пиперазин.

15
 20
 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.29 (s, 6H), 2.53 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 6.72 (d, $J=9.10$ Гц, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.72 (dd, $J=9.10$, 2.53 Гц, 1H), 8.45 (d, $J=2.53$ Гц, 1H).

20
Пример 37 (Общая методика 3)

25
 30
 1-(Тетрагидропиран-4-ил)-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин

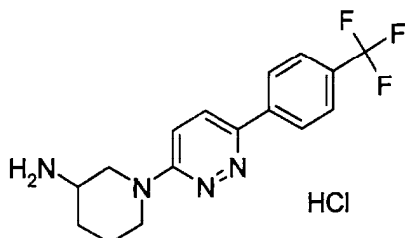


35
 40
 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 4-(5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил)пиперазин и 4-хлор-тетрагидропиран.

40
 45
 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.63 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.70 (m, 4H), 3.40 (t, $J=10.86$ Гц, 2H), 3.64 (m, 4H), 4.05 (dd, $J=11.12$, 4.04 Гц, 2H), 6.73 (d, $J=9.10$ Гц, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.73 (dd, $J=9.10$, 2.53 Гц, 1H), 8.46 (d, $J=2.53$ Гц, 1H).

45
Пример 38 (Общая методика А)

50
 1-[6-(4-Трифторметилфенил)пиридазин-3-ил]пиперидин-3-иламин, гидрохлорид



10 3-Хлор-6-(4-трифторметилфенил)пиридазин (0,2 г, 0,77 ммоль), 3-аминопиперидина дигидрохлорид (0,27 г, 1,54 ммоль) и карбонат калия (0,53 г, 3,87 ммоль) смешивали в ацетоне (4 мл) в сосуде для микроволновой обработки объемом 20 мл. Данную реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 2 ч при 120°C. Реакционную смесь фильтровали, и осадок промывали

15 MeOH. Объединенные органические фазы упаривали. Неочищенное масло очищали на силикагелевой колонке (0,04-0,063 mesh) с использованием смеси дихлорметан/MeOH (9:1) в качестве элюента. В результате получали 110 мг вещества в виде масла, которое растворяли в MeOH и подкисляли концентрированной HCl (5 мл). Данную смесь упаривали, и остаток растворяли в MeOH (1 мл), и при перемешивании добавляли диэтиловый эфир (100 мл). Смесь упаривали с получением 76 мг (25%) указанного в заголовке соединения в виде

20 желтого твердого вещества.

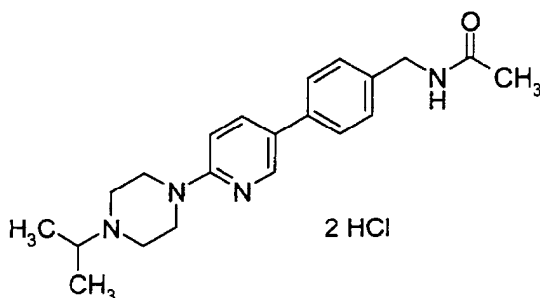
25 Т. пл. = 97-135°C.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1.74 (m, 2H) 1.93 (m, 1H) 2.16 (m, 1H) 3.35 (m, 3H) 3.44 (m, 1H) 4.14 (d,d, 1H) 4.45 (d,d, 1H) 4.97 (s, 3H) 7.39 (d, 1H) 7.75 (d, 2H) 7.78 (s, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.13 (d, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 323; t_r = 1,117 мин.

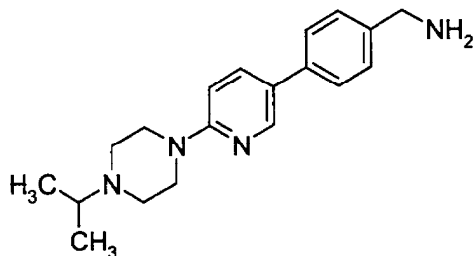
35 **Пример 39 (Общая методика Б)**

N-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}ацетамид, дигидрохлорид



Стадия 1:

50 4-(6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензиламин



Смесь 1 М раствора LiAlH_4 в ТГФ (1,1 мл, 1,1 ммоль) и сухого ТГФ (10 мл) помещали в атмосферу азота. По каплям добавляли раствор 4-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензонитрила (306 мг, 1,0 ммоль, полученного, как описано в Примере 10) в сухом ТГФ (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, и реакцию останавливали 1 н. NaOH . Данную смесь фильтровали, и удаляли летучие компоненты. Остаток повторно упаривали с ТГФ с получением 310 мг (100%) 4-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензиламина.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1.10 (d, 6H), 2.63-2.68 (m, 4H), 2.75 (гептет, 1H), 3.59-3.64 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.71 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H).

Стадия 2:

Смесь полученного бензиламина (310 мг, 1,0 ммоль), ледяной уксусной кислоты (15 мл) и уксусного ангидрида (0,2 мл, 2,1 ммоль) перемешивали в течение 2 суток при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали досуха, и остаток перемешивали со смесью этилацетата (200 мл) и 2 М карбоната натрия (50 мл). Фазы разделяли, и органическую фазу сушили (MgSO_4). Растворитель выпаривали с получением твердого остатка, который перемешивали с небольшим количеством ацетонитрила. Твердое вещество выделяли путем фильтрации и сушили с получением 250 мг (71%) *N*-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}ацетамида.

Т. пл. = 188-190°C.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1.10 (d, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.64-2.68 (m, 4H), 2.75 (гептет, 1H), 3.58-3.66 (m, 4H), 4.46 (d, 2H), 5.83 (уширенный s, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H).

Данное свободное основание (250 мг) растворяли в 0,5 н. растворе соляной кислоты. После растворения смесь упаривали и затем повторно упаривали с ацетонитрилом. Твердый остаток перемешивали с этилацетатом, фильтровали и сушили с получением 270 мг (69%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.32 (d, 6H), 1.89 (s, 3H), 3.05-3.21 (m, 2H), 3.45-3.66 (m, 5H), 4.28 (d, 2H), 4.48-4.59 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.45 (t, 1H), 11.3 (уширенный s, 1H).

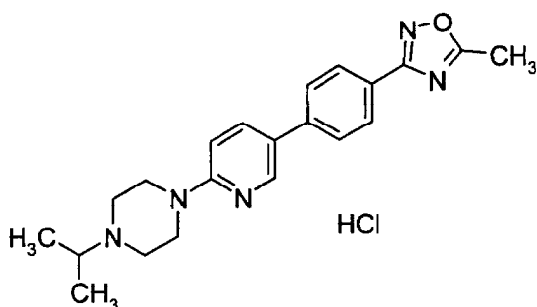
Микроанализ $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$, 2 x HCl, 1,5 x H_2O :

Рассчитано: C: 55,75%; H: 7,35%; N: 12,38%;

Найдено: C: 55,53%; H: 7,38%; N: 12,17%.

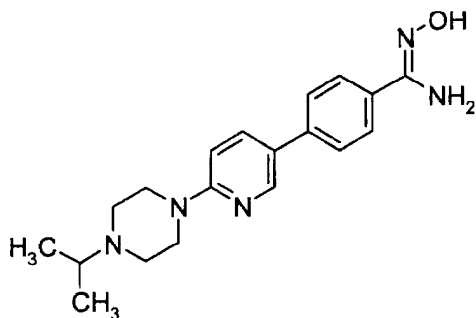
Пример 40 (Общая методика В)

1-Изопропил-4-(5-[4-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенил]пиридин-2-ил)пиперазин, гидрохлорид



Стадия 1:

N-Гидрокси-4-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамидин



Смесь 4-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензонитрила (330 мг, 1,1 ммоль, полученного, как описано в Примере 10), этанола (15 мл), гидроксиламина гидрохлорида (225 мг, 3,2 ммоль), карбоната калия (240 мг, 1,7 ммоль) и воды (1,5 мл) перемешивали при температуре дефлегмации в течение ночи. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, и твердое вещество выделяли путем фильтрации и сушили. Затем с целью удаления неорганических остатков твердое вещество перемешивали с водой (10 мл). Данную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали водой и небольшим количеством этанола. В результате сушки под вакуумом получали 260 мг (71%) *N*-гидрокси-4-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензамидина.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.00 (d, 6H), 2.50-2.55 (m, 4H), 2.67 (гептет, 1H), 3.49-3.54 (m, 4H), 5.81 (уширенный s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.65 (s, 1H).

5

Стадия 2:

Смесь полученного *N*-гидроксибензамидина (260 мг, 0,76 ммоль), ледяной уксусной кислоты (10 мл) и уксусного ангидрида (0,56 мл) перемешивали в течение 2 суток при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 45 мин. Смесь упаривали с получением маслянистого остатка, который перемешивали со смесью этилацетата (100 мл) и 2 М карбоната натрия (25 мл). Фазы разделяли, и органическую фазу сушили (MgSO_4). Растворитель выпаривали с получением твердого остатка, который кипятили с ацетонитрилом. Смеси давали охладиться, и твердое вещество выделяли путем фильтрации и сушили с получением 110 мг (28%) 1-изопропил-4-{5-[4-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенил]пиридин-2-ил}пиперазина.

10

15

20

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1.11 (d, 6H), 2.64-2.69 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.75 (гептет, 1H), 3.63-3.67 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (dd, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.50 (d, 1H).

25

Данное свободное основание (110 мг) растворяли в 0,5 н. растворе соляной кислоты. После растворения смесь упаривали и затем повторно упаривали с ацетонитрилом. Твердый остаток перекристаллизовывали из абсолютного этанола с получением 120 мг (28%) указанного в заголовке соединения.

30

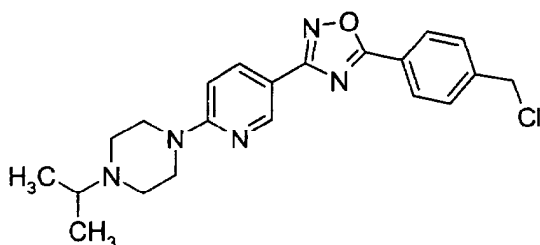
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.32 (d, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.06-3.23 (m, 2H), 3.40-3.66 (m, 5H), 4.51-4.63 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 11.3 (уширенный s, 1H).

35

Пример 41 (Общая методика Г)

1-(5-(5-(4-Хлорметилфенил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил)пиридин-2-ил)-4-изопропилпиперазин

40

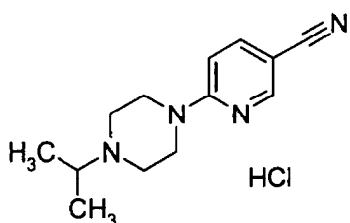


45

Стадия 1:

50

6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)никотинитрил, гидрохлорид



10 Смесь 2-хлорпиридин-5-карбонитрила (5,0 г, 36,1 ммоль), ДМСО (10 мл) и 1-изопропилпиперазина (10,7 мл, 75,8 ммоль) перемешивали в атмосфере азота и нагревали при 100°C в масляной бане в течение 3 ч. Реакционной смеси давали охладиться, и затем вливали в холодную воду (500 мл). Твердое вещество

15 выделяли путем фильтрации, промывали водой и сушили с получением 6,8 г (82%) 6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)никотинитрила.

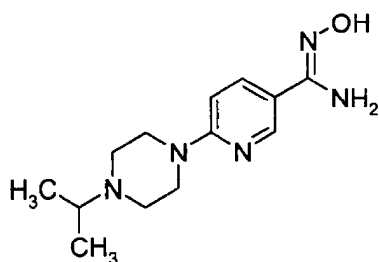
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1.08 (d, 6H), 2.59-2.64 (m, 4H), 2.75 (гептет, 1H), 3.67-3.72 (m, 4H), 6.59 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H).

20 Данное свободное основание (500 мг) растворяли в метаноле (50 мл), и добавляли 1 н. раствор соляной кислоты (3 мл). Смесь упаривали и затем повторно упаривали этанолом. Твердый остаток перемешивали с 2-пропанолом, фильтровали и сушили с получением 570 мг (98%) 6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)никотинитрила, гидрохлорида.

25 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1.30 (d, 6H), 2.97-3.12 (m, 2H), 3.41-3.61 (m, 5H), 4.52-4.63 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.5 (уширенный s, 1H).

Стадия 2:

N-Гидрокси-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)никотинамидин



45 Смесь 6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)никотинитрила (2,3 г, 10 ммоль), этанола (25 мл), гидроксиламина гидрохлорида (2,1 г, 30 ммоль), карбоната калия (2,2 г, 16 ммоль) и воды (5 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем при температуре дефлегмации в течение 3 ч. Данную реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 2 суток, и

50

затем образовавшее твердое вещество выделяли путем фильтрации. Твердое
 вещество сушили, кипятили с этанолом (200 мл) и фильтровали в горячем виде
 для удаления неорганических примесей. Фильтрат упаривали с получением 2,0 г
 (76%) *N*-гидрокси-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)никотинамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0.98 (d, 6H), 2.67 (гептет, 1H), 3.31-3.51 (m,
 8H), 5.74 (уширенный s, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.4 (уширенный
 s, 1H).

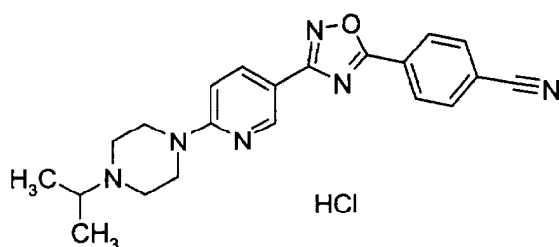
Стадия 3:

Полученный *N*-гидроксиникотинамидин (263 мг, 1,0 ммоль) растворяли в
N,N-диметилацетамиде (10 мл), и добавляли 4-хлорметилбензоилхлорид (190 мг,
 1,0 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и
 затем нагревали при 105°C 2 ч. Данной смеси давали охладиться до комнатной
 температуры, и затем ее фильтровали. Твердое вещество промывали
 этилацетатом и сушили. В результате получали 280 мг (65%) 1-(5-(5-(4-
 хлорметилфенил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил)пиридин-2-ил)-4-изопропилпиперазина,
 гидрохлорида. Данный гидрохлорид (400 мг) перемешивали с водой (30 мл), и
 добавляли раствор карбоната калия до получения щелочной реакции. Смесь
 экстрагировали несколькими порциями этилацетата (общее количество 100 мл).
 Объединенные органические экстракты сушили и упаривали с получением 300 мг
 1-(5-(5-(4-хлорметилфенил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил)пиридин-2-ил)-4-
 изопропилпиперазина.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1.09 (d, 6H), 2.59-2.67 (m, 4H), 2.68-2.80 (m, 1H),
 3.66-3.72 (m, 4H), 4.66 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.16 (dd, 1H), 8.20 (d, 2H),
 8.95 (d, 1H).

Пример 42 (Общая методика Г)

4-{3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил][1,2,4]оксадиазол-5-
 ил}бензонитрил, гидрохлорид

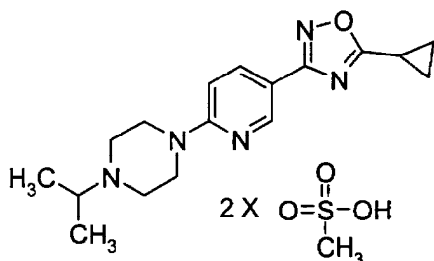


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 41, используя в качестве исходных веществ *N*-гидрокси-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)никотинамидин и 4-цианобензоилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1.50 (d, 6H), 2.86-3.03 (m, 2H), 3.41-3.55 (m, 3H), 3.97-4.10 (m, 2H), 4.49-4.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.25 (dd, 1H), 8.33 (d, 2H), 8.96 (d, 1H), 12.9 (уширенный s, 1H).

Пример 43 (Общая методика Г)

1-[5-(5-Циклопропил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)пиридин-2-ил]-4-изопропилпиперазин, диметансульфонат

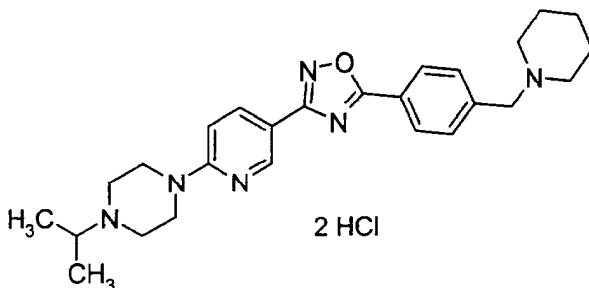


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 42, используя в качестве исходных веществ *N*-гидрокси-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)никотинамидин и циклопропилкарбонилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1.26-1.32 (m, 4H), 1.45 (d, 6H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.29-3.45 (m, 2H), 3.54-3.69 (m, 3H), 4.02-4.16 (m, 2H), 4.59-4.70 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 10.9 (уширенный s, 1H).

Пример 44 (Общая методика Д)

1-Изопропил-4-{5-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]пиридин-2-ил}пиперазин, дигидрохлорид



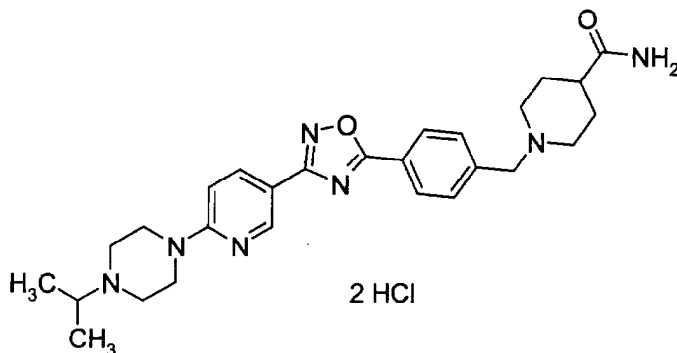
Смесь 1-(5-(5-(4-хлорметилфенил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил)пиридин-2-ил)-4-изопропилпиперазина гидрохлорида (280 мг, 0,65 ммоль, полученного, как описано

в Пример 41), 96% этанола (20 мл) и пиперидина (0,2 мл, 2,1 ммоль) нагревали при температуре дефлегмации в течение 4 ч. Смесь упаривали с получением твердого остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (75 г, Kieselgel 60, mesh 0,040-0,63) с элюцией смесью дихлорметана и метанола (7:3). В результате сбора соответствующих фракций получали 310 мг (100%) 1-изопропил-4-{5-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)][1,2,4]оксадиазол-3-ил}пиперидин-2-ил}пиперазина. Данное свободное основание (310 мг) растворяли в этаноле (20 мл), и добавляли раствор 1 н. соляной кислоты (1,5 мл). После растворения смесь упаривали, и твердый остаток перекристаллизовывали из этанола с получением 240 мг (67%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 1.42 (d, 6H), 1.61-1.94 (m, 6H), 3.12-3.50 (m, 8H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.82-4.05 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.64 (s, 1H).

Пример 45 (Общая методика Д)

1-(4-{3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-3-ил][1,2,4]оксадиазол-5-ил}бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты амид, дигидрохлорид

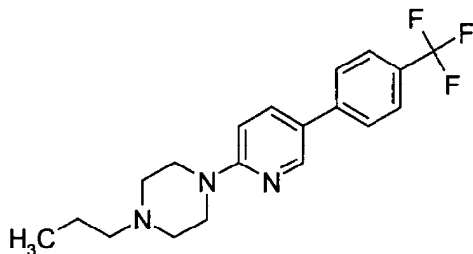


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 44, используя в качестве исходных веществ 1-(5-(5-(4-хлорметилфенил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил)пиперидин-2-ил)-4-изопропилпиперазин и изонипекотамид.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 1.32 (d, 6H), 1.85-1.97 (m, 3H), 2.26-2.40 (m, 1H), 2.87-3.24 (m, 4H), 3.29-3.62 (m, 6H), 4.36-4.48 (m, 2H), 4.53-4.65 (m, 2H), 6.88-7.04 (2xbrs, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.38-7.52 (2xbrs, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.19-8.28 (m, 3H), 8.84 (s, 1H), 11.0 (уширенный s, 1H), 11.3 (уширенный s, 1H).

Пример 46 (Общая методика Е)

1-Проп-1-ил-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиперидин-2-ил]пиперазин

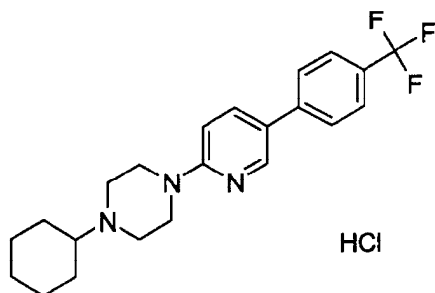


10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 213, используя в качестве исходных веществ 4-(5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил)пиперазин и пропиональдегид.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0.95 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 6.73 (d, $J=9.10$ Гц, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.72 (dd, $J=9.10, 2.53$ Гц, 1H), 8.46 (d, $J=2.53$ Гц, 1H).

20 Пример 47 (Общая методика E)

20 1-Циклогексил-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин, гидрохлорид



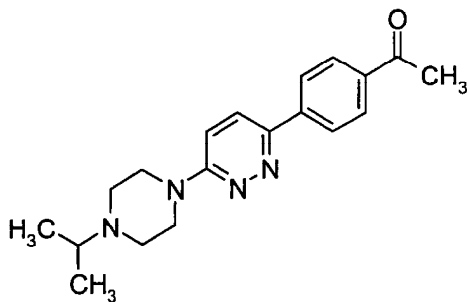
35 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 213, используя в качестве исходных веществ 4-(5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил)пиперазин и циклогексанон.

40 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.18 (m, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 3.17 (m, 3H), 3.59 (m, 4H), 4.53 (d, 2H), 7.25 (d, $J=9.09$ Гц, 1H), 7.81 (d, $J=8.08$ Гц, 2H), 7.93 (d, $J=8.59$ Гц, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.54 (d, $J=2.53$ Гц, 1H), 11.47 (уширенный s, 1H).

45 Пример 48 (Общая методика Ж)

1-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}этанон

50



К суспензии 4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]бензонитрила (0,36 г, 1,17 ммоль, полученного с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1) в сухом ТГФ (5 мл) добавляли 1,4 М раствор бромида метилмагния в смеси толуол/ТГФ. Данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, добавляли 1 М соляную кислот (7 мл), и этот раствор перемешивали в течение 1 ч. Смесь подщелачивали путем добавления избытка раствора NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, растворитель удаляли, и твердое вещество перекристаллизовывали из этанола с получением указанного в заголовке соединения, 163 мг (43%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 1.01 (d, $J=6.57$ Гц, 6H), 2.57 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.66 (m, 4H), 7.37 (d, $J=9.60$ Гц, 1H), 8.04 (m, $J=9.10, 9.10$ Гц, 3H), 8.19 (d, $J=8.59$ Гц, 2H).

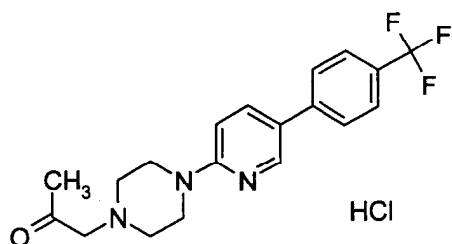
Микроанализ $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$:

Рассчитано: С: 70,34%; Н: 7,46%; N: 17,27%;

Найдено: С: 70,07%; Н: 7,37%; N: 17,18%.

Пример 49 (Общая методика 3)

1-{4-[5-(4-Трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}пропан-2-он, гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 55, используя в качестве исходных веществ 4-(5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил)пиперазин и хлорацетон.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 2.29 (s, 3H), 3.79 (m, 8H), 4.49 (s, 2H), 7.59 (d, $J=9.60$ Гц, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.50 (dd, $J=9.35, 2.27$ Гц, 1H).

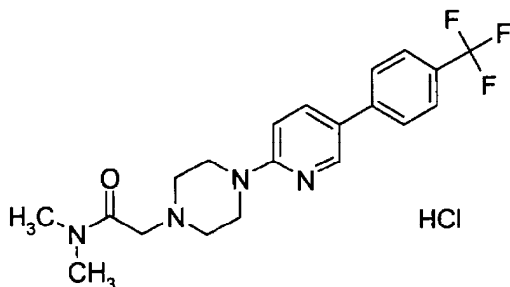
5

Пример 50 (Общая методика 3)

N,N-Диметил-2-{4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}ацетамид, гидрохлорид

10

15



20

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 55, используя в качестве исходных веществ 4-(5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил)пиперазин и 2-хлор-*N,N*-диметилацетамид.

25

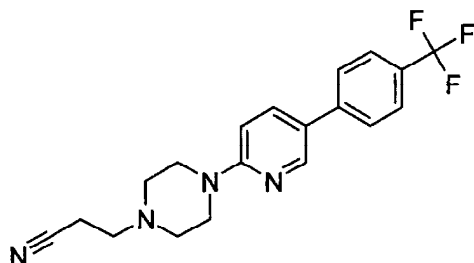
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.95 (m, 6H), 3.45 (m, 6H), 4.48 (m, 4H), 7.20 (d, $J=9.10$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J=8.08$ Гц, 2H), 7.92 (d, $J=8.08$ Гц, 2H), 8.16 (dd, $J=9.09, 2.53$ Гц, 1H), 8.57 (d, $J=2.02$ Гц, 1H), 10.37 (уширенный s, 1H).

30

Пример 51 (Общая методика 3)

3-{4-[5-(4-Трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}пропионитрил

35



40

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 55, используя в качестве исходных веществ 4-(5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил)пиперазин и 3-бромпропионитрил.

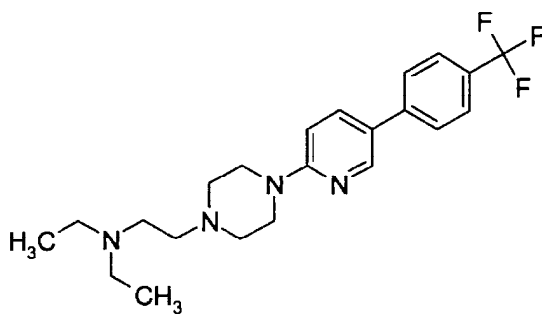
45

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.54 (m, 4H), 2.62 (t, $J=6.57$ Гц, 2H), 2.73 (t, $J=6.32$ Гц, 2H), 3.58 (m, 4H), 6.97 (d, $J=8.59$ Гц, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.94 (dd, $J=8.59, 2.53$ Гц, 1H), 8.54 (d, $J=2.53$ Гц, 1H).

50

Пример 52 (Общая методика 3)

Диэтил-(2-{4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}этил)амин

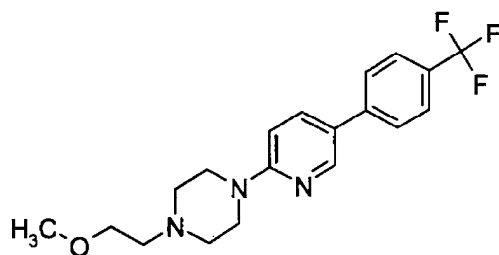


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 55, используя в качестве исходных веществ 4-(5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил)пиперазин и 2-диэтиламиноэтилхлорид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.05 (t, $J=7.07$ Гц, 6H), 2.61 (m, 12H), 3.63 (m, 4H), 6.73 (d, $J=9.10$ Гц, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.72 (dd, $J=9.10, 2.53$ Гц, 1H), 8.46 (d, $J=2.53$ Гц, 1H).

Пример 53 (Общая методика 3)

1-(2-Метоксиэтил)-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин

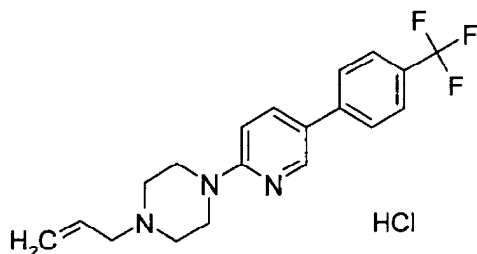


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 55, используя в качестве исходных веществ 4-(5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил)пиперазин и 2-метоксиэтилбромид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.65 (m, 6H), 3.39 (s, 3H), 3.57 (t, $J=5.56$ Гц, 2H), 3.66 (m, 4H), 6.73 (d, $J=8.59$ Гц, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.72 (dd, $J=8.59, 2.53$ Гц, 1H), 8.46 (d, $J=2.53$ Гц, 1H).

Пример 54 (Общая методика 3)

1-Аллил-4-[5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин, гидрохлорид

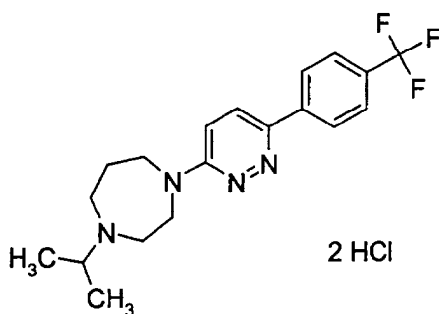


10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 55, используя в качестве исходных веществ 4-(5-(4-трифторметилфенил)пиридин-2-ил)пиперазин и аллилиодид.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3.08 (d, *J*=9.10 Гц, 2H), 3.80 (d, *J*=3.54 Гц, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.55 (d, *J*=14.15 Гц, 2H), 5.54 (m, 2H), 6.06 (m, 1H), 7.24 (d, *J*=9.09 Гц, 1H), 7.81 (d, *J*=8.08 Гц, 2H), 7.92 (d, *J*=8.08 Гц, 2H), 8.19 (dd, *J*=9.10, 2.53 Гц, 1H), 8.55 (d, *J*=2.53 Гц, 1H), 11.77 (уширенный s, 1H).

20 **Пример 55 (Общая методика 3)**

1-Изопропил-4-[6-(4-трифторметилфенил)пиридазин-3-ил]-[1,4]дiazепан, дигидрохлорид



30 4-[6-(4-Трифторметилфенил)пиридазин-3-ил]-[1,4]diazепана дигидрохлорид (0,028 г, 0,071 ммоль) суспендировали в ТГФ (4 мл), и добавляли триэтиламин (0,022 г, 0,21 ммоль). Добавляли гидрид натрия (0,0085 г, 0,35 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин.

35 Добавляли сухой *N,N*-диметилформаид (1 мл) и 2-хлорпропан (0,056 г, 0,71 ммоль), и реакционную смесь нагревали 30 мин при 160°C и 30 мин при 180°C в микроволновой печи. Реакционную смесь очищали на силикагелевой колонке (0,04-0,063 mesh) с использованием смеси дихлорметан/MeOH (9:1) в качестве элюента.

40 В результате получали неочищенное масло, содержащее несколько компонент, которое дополнительно очищали путем препаративной ЖХВД с использованием Методики Б. В результате получали 9 мг масла, которое растворяли в MeOH.

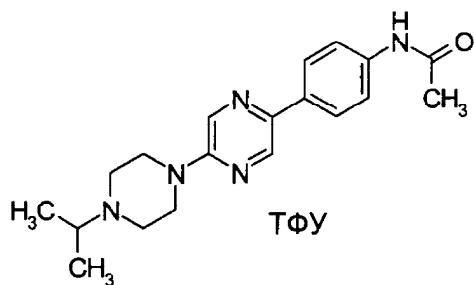
После добавления HCl в диэтиловом эфире получали 6,5 мг (21%) указанного в заголовке соединения в виде маслянистого дигидрохлорида.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1.38 (d, $J=6.57$ Гц, 6H), 2.23-2.46 (m, 2H), 3.32-3.52 (m, 2H), 3.53-3.85 (m, 4H), 3.88-4.15 (m, 2H), 4.26-4.55 (m, 1H), 7.60 (d, $J=9.60$ Гц, 1H), 7.84 (d, $J=8.08$ Гц, 2H), 8.05-8.28 (m, 3H)

ЖХ-МС (Методика Ж): $M+1 = 365$; $t_r = 1,178$ мин.

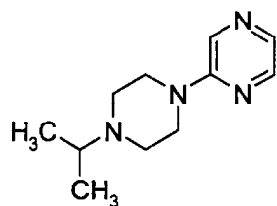
Пример 56 (Общая методика И)

N-[4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]ацетамид, трифторацетат



Стадия 1:

4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил:



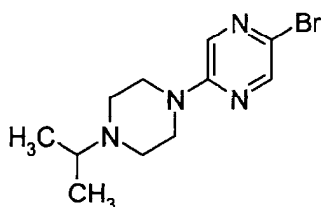
Хлорпиперазин (2,3 г, 20 ммоль) и триэтиламин (3 г, 30 ммоль) смешивали в ацетоне (8 мл) в сосуде для микроволновой обработки объемом 20 мл. Добавляли 1-изопропилпиперазин (2,8 г, 22 ммоль), и данную реакционную смесь нагревали в течение 3300 секунд при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь упаривали, и остаток очищали на силикагелевой колонке с использованием смеси дихлорметаном/MeOH (9:1) в качестве элюента. Выход: 1,64 г твердого вещества 4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинила.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.08 (d, $J=6.57$ Гц, 6H) 2.61-2.65 (m, 4H) 2.68-2.77 (m, 1H) 3.58-3.62 (m, $J=4.55$ Гц, 4H) 7.70-7.91 (m, 1H) 8.03-8.08 (m, 1H) 8.13 (s, 6H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 18.82, 45.16, 48.66, 54.94, 77.17, 77.48, 77.80, 131.30, 133.10, 142.00, 155.30.

Стадия 2:

5-Бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил:



4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил (1,0 г, 4,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл), и данный раствор помещали в ледяную баню, и проводили бромирование согласно литературе (Tetrahedron 44,10,1988, 2977-2984) с очень плохим выходом. Медленно при 0°C добавляли *N*-бромсукцинимид (3,45 г, 19,4 ммоль), и затем оставляли на ночь при комнатной температуре. Никакой реакции не наблюдали. Дополнительно в течение 8 ч добавляли 3,45 г *N*-бромсукцинимид, и затем данную реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 2 суток. Добавляли концентрированный раствор Na₂CO₃ в воде, и эту смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 75 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Маслянистый остаток очищали на силикагелевой колонке с использованием в качестве элюента смеси дихлорметан/MeOH (9:1). Выход: 196 мг (28%) 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинила в виде масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1.09 (d, *J*=6.57 Гц, 6H) 2.55-2.67 (m, 4H) 2.72-2.83 (m, 1H) 3.44-3.65 (m, 4H) 7.87 (s, 1H) 8.12 (s, 1H).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 18.71, 30.05, 45.19, 48.39, 48.68, 54.92, 126.04, 130.51, 144.16, 154,31.

Стадия 3:

5-Бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил (0,196 г, 0,68 ммоль), 4-ацетамидофенилборную кислоту (0,123 г, 0,69 ммоль), бистрифенилфосфинпалладий(II)дихлорид (0,015 г, 0,021 ммоль) и Na₂CO₃ (0,168 г, 1,37 ммоль, растворенный в 2 мл H₂O) смешивали в ацетонитриле (16 мл) в атмосфере азота в сосуде для микроволновой обработки объемом 20 мл. Данную реакционную смесь нагревали 400 секунд при 150°C в микроволновой печи. ЖХ-МС реакционной смеси показывало дебромирование. Реакционную смесь упаривали, и остаток перерастворяли в смеси дихлорметана и H₂O. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты упаривали, и остаток растворяли в MeOH и очищали путем

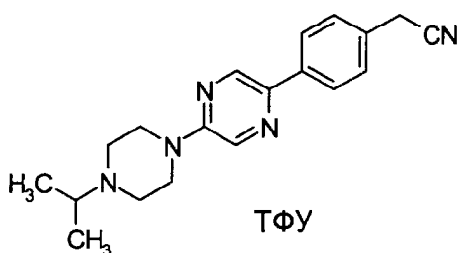
препаративной ЖХВД в соответствии с Методикой Б. В результате получали 49 мг (15%) указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.30 (d, $J=6.57$ Гц, 6H) 2.03-2.11 (m, 3H) 3.09-3.20 (m, 2H) 3.23-3.34 (m, 2H) 3.56-3.66 (m, 5H) 4.55 (d, $J=11.62$ Гц, 2H) 7.69 (d, $J=8.59$ Гц, 2H) 7.94 (d, $J=8.59$ Гц, 2H) 8.49 (s, 1H) 8.71 (s, 1H) 10.13 (уширенный s, 2H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 16.78, 24.38, 42.00, 47.27, 57.62, 119.49, 125.98, 131.08, 131.36, 138.06, 139.79, 141.19, 152.67, 168,76.

Пример 57 (Общая методика И)

[4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]ацетонитрил, трифторацетат



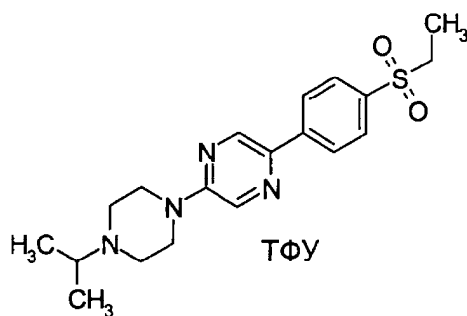
4-Цианометилфенилборную кислоту (0,137 г, 0,85 ммоль), 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил (0,242 г, 0,85 ммоль), бистрифенилфосфинпалладий(II)дихлорид (0,035 г, 0,080 ммоль) и 1 н. раствор Na_2CO_3 в H_2O (1,7 мл) смешивали в ацетонитриле (2 мл) в атмосфере азота в сосуде для микроволновой обработки объемом 5 мл. Данную реакционную смесь нагревали 600 секунд при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь упаривали, и остаток растворяли в смеси H_2O и дихлорметана. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3 x 25 мл). Органические экстракты объединяли, и добавляли трифторуксусную кислоту. Летучие компоненты выпаривали, и остаток растворяли в MeOH и очищали путем препаративной ЖХВД согласно Методике Б с получением 35 мг (10%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.40 (d, $J=6.57$ Гц, 6H) 2.92-3.03 (m, 2H) 3.54-3.65 (m, 5H) 3.81 (s, 2H) 4.48 (d, $J=13.64$ Гц, 2H) 7.42 (d, $J=8.08$ Гц, 2H) 7.91 (d, $J=8.08$ Гц, 2H) 8.24 (s, 1H) 8.55 (s, 1H) 12.43-13.00 (m, 1H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 16.96, 23.78, 42.43, 47.56, 58.32, 118.13, 126.86, 128.92, 130.44, 130.50, 136.78, 139.24, 142.57, 152,99.

Пример 58 (Общая методика И)

5-(4-Этансульфонилфенил)-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил, трифторацетат



15 4-Этансульфонилфенилборную кислоту (0,182 г, 0,85 ммоль), 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил (0,242 г, 0,85 ммоль), бистрифенилфосфинпалладий(II)дихлорид (0,035 г, 0,080 ммоль) и 1 н. раствор Na_2CO_3 в H_2O (1,7 мл) смешивали в ацетонитриле (2 мл) в атмосфере азота в

20 сосуде для микроволновой обработки объемом 5 мл. Данную реакционную смесь нагревали 400 секунд при 120°C в микроволновой печи. Реакционную смесь упаривали, и остаток растворяли в смеси H_2O и дихлорметана. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3 x 25 мл). Органические экстракты

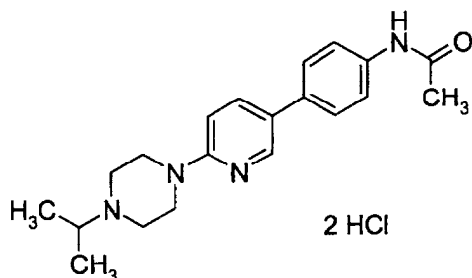
25 объединяли, и добавляли трифторуксусную кислоту. Летучие компоненты выпаривали, и остаток растворяли в MeOH и очищали путем ЖХВД согласно Методике Б с получением 60 мг (12%) указанного в заголовке соединения.

30 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1.24 (t, $J=7.33$ Гц, 3H), 1.42 (d, $J=6.57$ Гц, 6H), 3.20 (q, $J=7.58$ Гц, 2H), 3.28-3.39 (m, 4H), 3.56-3.68 (m, 3H), 4.60-4.79 (m, 2H), 4.86 (уширенный s, 6H), 7.96 (d, $J=8.59$ Гц, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.76 (s, 1H).

35 ^{13}C ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.04, 17.47, 43.47, 51.67, 60.46, 127.68, 130.30, 132.37, 139.42, 141.14, 141.74, 143.74, 155,02.

Пример 59 (Общая методика И)

40 N-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид, дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 56, используя в качестве исходных веществ 1-(5-бром-пиридин-2-ил)-4-изопропил-пиперазин и 4-ацетидамофенилборную кислоту.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.25 (уширенный s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.65-3.45 (m, 5H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.33 (d, 6H).

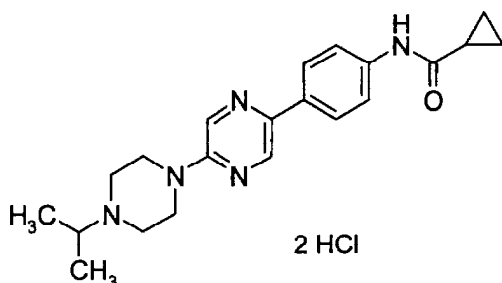
Микроанализ $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$, 2 x HCl, 1,5 x H_2O :

Рассчитано: C: 54,80%; H: 7,13%; N: 12,78%;

Найдено: C: 54,55%; H: 6,84%; N: 12,42%.

Пример 60 (Общая методика М)

Циклопропанкарбоновой кислоты [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]амид, дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 176, используя в качестве исходных веществ 4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фениламин и циклопропанкарбоновую кислоту.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.24 (уширенный s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.55-3.44 (m, 5H), 3.15-3.04 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.32 (d, 6H), 0.83-0.75 (m, 4H).

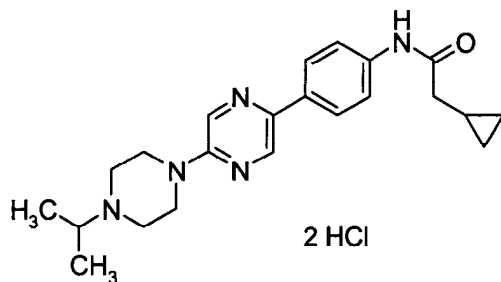
Микроанализ $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$, 2 x HCl, 2,25 x H_2O :

Рассчитано: C: 52,67%; H: 7,05%; N: 14,62%;

Найдено: C: 52,79%; H: 7,00%; N: 14,53%.

Пример 61 (Общая методика М)

2-Циклопропил-N-[4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]ацетамид, дигидрохлорид



10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 176, используя в качестве исходных веществ 4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фениламин и циклопропилуксусную кислоту.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.00 (уширенный s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.52-3.42 (m, 5H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.23 (d, 2H), 1.30 (d, 6H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.50-0.44 (m, 2H), 0.22-0.17 (m, 2H).

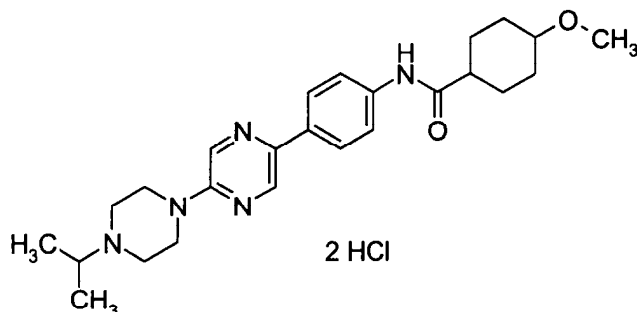
20 Микроанализ $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$, 2 x HCl, 0,75 x H_2O :

Рассчитано: C: 56,71%; H: 7,03%; N: 15,05%;

Найдено: C: 56,51%; H: 6,73%; N: 14,82%.

25 **Пример 62 (Общая методика М)**

4-Метоксициклогексанкарбоновой кислоты [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]амид, дигидрохлорид



40 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 176, используя в качестве исходных веществ 4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фениламин и 4-метоксициклогексанкарбоновую кислоту.

45 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.22 (уширенный s, 1H), 10.08 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.51 (d, 2H), 3.55-3.38 (m, 5H), 3.25 + 3.22 (2 x s, 3H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.47-2.29 (m, 1H), 2.11-1.06 (m, 14 H).

50 Микроанализ $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$, 2 x HCl, 1,25 x H_2O :

Рассчитано: С: 56,33%; Н: 7,47%; N: 13,14%;

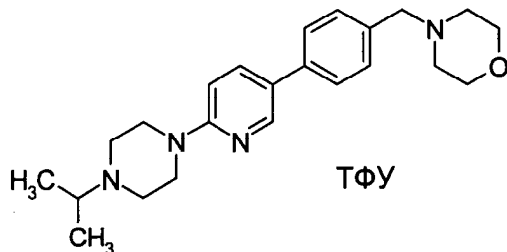
Найдено: С: 56,27%; Н: 7,38%, N: 12,61%.

5

Пример 63 (Общая методика Л)

4-[4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил]морфолин,
трифторацетат

10



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензальдегид и морфолин.

20

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.29 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 4.36-4.32 (m, 4H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.71-3.50 (m, 7H), 3.37-3.12 (m, 6H), 1.28 (d, 6H).

25

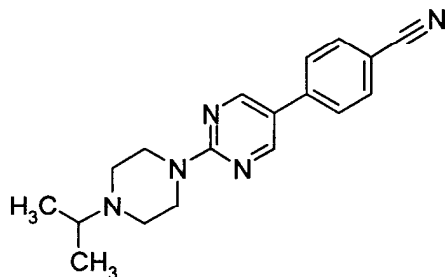
ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,45$ мин (97%).

30

Пример 64 (Общая методика А)

4-[2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензонитрил

35



40

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 1-изопропилпиперазин и 4-(2-хлор-пиримидин-5-ил)бензонитрил.

45

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.34 (уширенный s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.92 (s, 4H), 4.81 (d, 2H), 3.63-3.43 (m, 5H), 3.12-3.01 (m, 2H), 1.31 (d, 6H).

Микроанализ $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5$, 2 x HCl, 0,75 x H_2O :

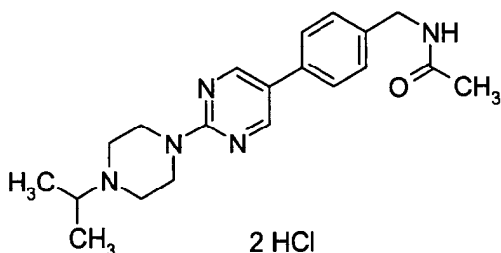
Рассчитано: С: 54,90%; Н: 6,27%; N: 17,78%;

50

Найдено: С: 55,23%; Н: 6,45%, N: 17,54%.

Пример 65

5 *N*-{4-[2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензил}ацетамид,
дигидрохлорид



15 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 39, используя в качестве исходных веществ 4-[2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензонитрил.

20 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.79 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 5.06 (d, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 3H), 3.32-3.19 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.48 (d, 6 H).

25 ЖХВД (Методика А): t_r = 6,66 мин (100%).

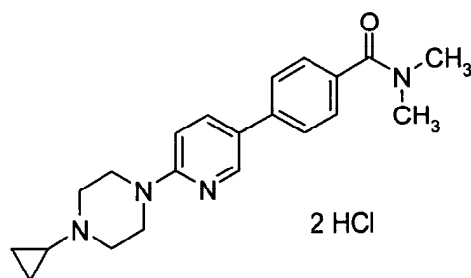
Микроанализ C₂₀H₂₇N₅O, 2 x HCl, 4 x H₂O:

Рассчитано: С: 48,19%; Н: 7,48%; N: 14,05%;

Найдено: С: 48,19%; Н: 7,03%, N: 13,66%.

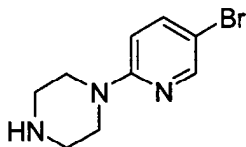
Пример 66 (Общая методика И)

35 4-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-пиперидин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, дигидрохлорид



45 Стадия 1:

1-(5-Бромпиридин-2-ил)-пиперазин



5

Смесь пиперазина (107 г, 1,24 моль) и 2-хлор-5-бромпиридина (30 г, 156 ммоль) в толуоле (150 мл) нагревали при 130°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли толуол (400 мл) и воду (200 мл). Органическую фазу выделяли, и водную фазу экстрагировали один раз толуолом (100 мл). Собранные органические фазы промывали водой (150 мл) и рассолом (100 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали досуха под вакуумом с получением 30,1 г (80%) 1-(5-бромпиридин-2-ил)-пиперазина.

10

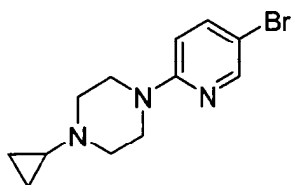
15

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.19 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.47 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 1.77 (уширенный s, 1H).

Стадия 2:

20

1-(5-Бромпиридин-2-ил)-4-циклопропилпиперазин:



25

[(1-Этоксид-циклопропил)окси]триметилсилан (26 мл, 129,3 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-бромпиридин-2-ил)-пиперазина (15 г, 62,0 ммоль) в ТГФ (120 мл). К данной реакционной смеси добавляли воду (24 мл), уксусную кислоту (11 мл), и 1 М NaCNBH_3 в ТГФ (90 мл, 90 ммоль), затем смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 3 часов. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали досуха под вакуумом. Остаток растворяли в смеси дихлорметана (200 мл) и воды (50 мл), и добавляли 4 н. гидроксид натрия (20 мл) до получения рН 8-9. Органическую фазу выделяли, и водную фазу дополнительно экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Объединенные органические фазы упаривали досуха под вакуумом, и остаток очищали на силикагелевой колонке (градиент: ((5% этилацетат в гептане) - 100% этилацетат), в течение 40 мин.). В результате получали 13,1 г (75%) 1-(5-бромпиридин-2-ил)-4-циклопропилпиперазина.

30

35

40

45

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.19 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.47 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 0.48 (m, 4H).

50

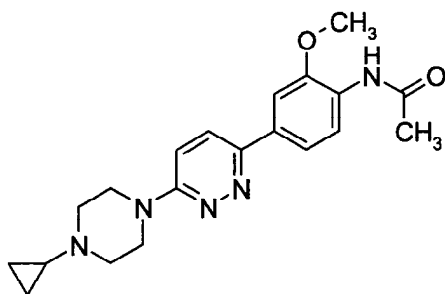
Стадия 3:

Смесь 1-(5-бромпиридин-2-ил)-4-циклопропилпиперазина (2,5 г, 8,86 ммоль), 4-(*N,N*-диметиламинокарбонил)-фенилборной кислоты (2,5 г, 13,0 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (300 мг, 0,26 ммоль) и безводного карбоната натрия (2,0 г, 18,9 ммоль) продували азотом. Добавляли 1,2-диметоксиэтан (30 мл) и воду (7 мл), и данную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1,5 часов и фильтровали охлажденной до 0-5°C. Кристаллы промывали водой (20 мл), сушили и затем растворяли в ацетоне (130 мл). В результате добавления HCl_g в метаноле получали 1,41 г (37%) 4-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-пиперидин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамида дигидрохлорида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.36 (уширенный s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H) 7.75 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.53 (уширенный s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (уширенный s, 1H), 1.20 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).

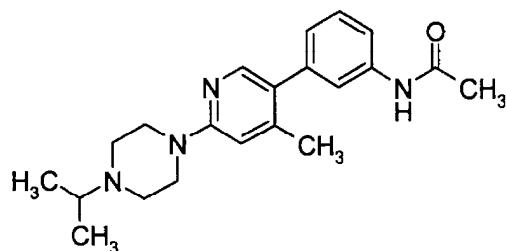
Пример 67 (Общая методика И)

N-{4-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]-2-метоксифенил}ацетамид



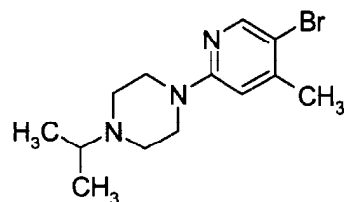
Указанное в заголовке соединение получали из 3-хлор-6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-пиридазина (4,6 г, 19,3 ммоль), 1 М раствора карбоната натрия (50 мл, 100,5 ммоль), ацетонитрила (50 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорида (0,68 г, 0,96 ммоль) и *N*-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамида (6,73 г, 23,1 ммоль), выход 3,39 г (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.44 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (m, 4H), 2.77 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 0.49 (m, 4H).

Пример 68 (Общая методика И)***N***-{3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]фенил}ацетамид

Стадия 1:

1-(5-Бром-4-метил-пиридин-2-ил)-4-изопропил-пиперазин



25

30

К раствору 2,5-дибром-4-метил-пиридина (5,0 г, 20 ммоль) и изопропил-пиперазина (25,6 г, 200 ммоль) добавляли пиридин (2,06 г, 206 ммоль). Данную реакционную смесь подвергали дефлегмации в течение 5 ч в атмосфере азота. Добавляли рассол, и смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали рассолом и 0,5 н. соляной кислотой. Кислый слой подщелачивали Na₂CO₃ до pH 8 и затем экстрагировали CH₂Cl₂. Органический экстракт сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 5,4 г (90%) 1-(5-бром-4-метил-пиридин-2-ил)-4-изопропил-пиперазина.

35

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.50 (t, 4H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.61 (t, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.08 (d, 6H).

Стадия 2:

40

45

50

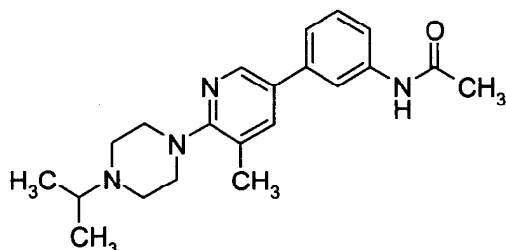
К раствору 1-(5-бром-4-метил-пиридин-2-ил)-4-изопропил-пиперазина (0,59 г, 2 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) добавляли 3-ацетиламинофенилборную кислоту (430 мг, 2,4 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (231 мг, 0,2 ммоль) и ТФУ (404 мг, 4 ммоль). Полученную смесь дегазировали и нагревали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле с элюцией смесью CH₂Cl₂/MeOH (100:1). В результате получали 138 мг (15%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.50-7.29 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.59 (t, 4H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.66 (t, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.10 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,90$ мин (96%).

Пример 69 (Общая методика И)

N-{3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил]фенил}ацетамид



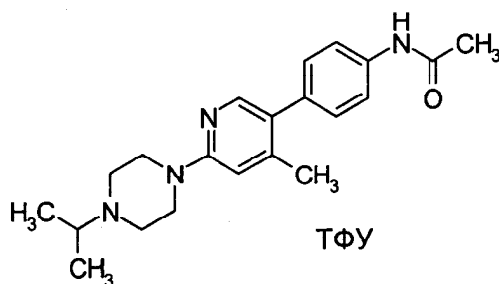
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 1-(5-бром-3-метил-пиридин-2-ил)-4-изопропил-пиперазин и 3-ацетиламино-фенилборную кислоту.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.35 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 3.32 (t, 4H), 2.92-2.75 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.14 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 4,49$ мин (97%).

Пример 70 (Общая методика И)

N-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]фенил}ацетамид, трифторацетат



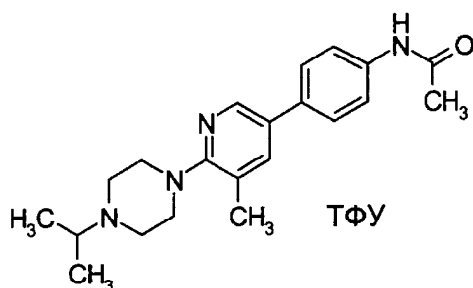
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 1-(5-бром-4-метил-пиридин-2-ил)-4-изопропил-пиперазин и 4-ацетиламино-фенилборную кислоту.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.75-3.35 (m, 9H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.41 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,93$ мин (98%).

Пример 71 (Общая методика И)

N-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил]фенил}ацетамид, трифторацетат



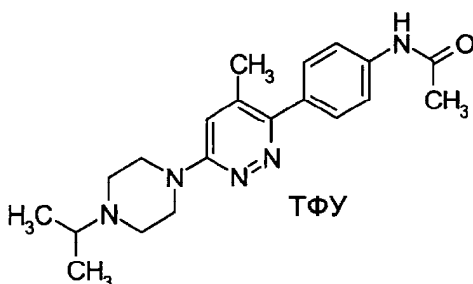
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 1-(5-бром-3-метил-пиридин-2-ил)-4-изопропил-пиперазин и 4-ацетиламино-фенилборную кислоту.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.37 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 3.99-3.71 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 3H), 3.52-3.31 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.42 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Д): $t_r = 3,53$ мин (98%).

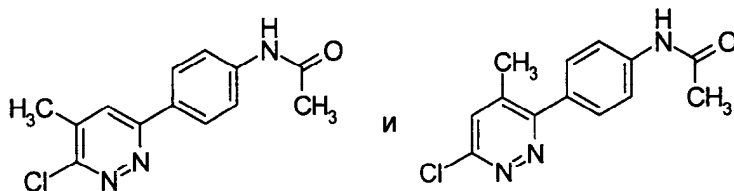
Пример 72 (Общая методика И)

N-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридазин-3-ил]фенил}ацетамид, трифторацетат



Стадия 1:

N-[4-(6-Хлор-5-метил-пиридазин-3-ил)-фенил]-ацетамид и *N*-[4-(6-хлор-4-метил-пиридазин-3-ил)-фенил]-ацетамид



Раствор 4-ацетамидофенилборной кислоты (2,7 г, 15 ммоль), 3,6-дихлор-4-метил-пиридазина (1,6 г, 10 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,2 г, 1 ммоль) в ДМФА (58 мл, дегазированный) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли карбонат натрия (3,9 г в 15 мл воды, дегазированный), и данную смесь нагревали с перемешиванием при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл), промывали рассолом, сушили (сульфатом натрия) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = 1:1). В результате получали 1 г (39%) смеси *N*-[4-(6-хлор-5-метил-пиридазин-3-ил)-фенил]-ацетамида и *N*-[4-(6-хлор-4-метил-пиридазин-3-ил)-фенил]-ацетамида, которую непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2:

Смесь изомеров (0,85 г, 3,2 ммоль), полученных на предыдущей стадии, и 1-изопропил-пиперазин (2,1 г, 16 ммоль) нагревали при 200°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Данную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном (15 мл). Смесь промывали рассолом, сушили (сульфатом натрия) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ЖХВД согласно Методике Е с получением 261 мг (8%) *N*-{4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-4-метил-пиридазин-3-ил]-фенил}-ацетамида и 74 мг (2%) *N*-{4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-5-метил-пиридазин-3-ил]-фенил}-ацетамида в виде солей ТФУ.

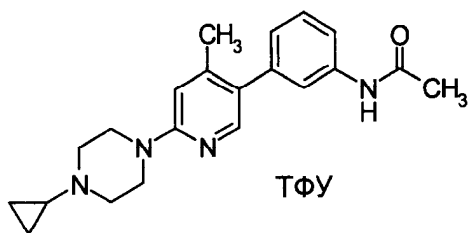
N-{4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-4-метил-пиридазин-3-ил]-фенил}-ацетамид:

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 4.70-3.30 (m, 9H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.42 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): t_r = 2,88 мин (99%).

Пример 73 (Общая методика И)

N-{3-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]фенил}ацетамид, трифторацетат



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 1-(5-бром-4-метил-пиридин-2-ил)-4-циклопропил-пиперазин и 3-ацетиламино-фенилборную кислоту.

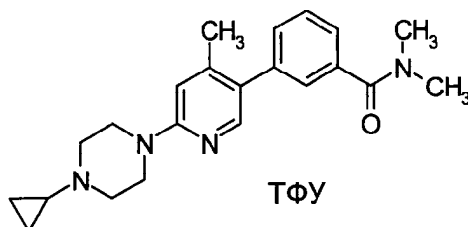
20

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 4H), 3.68-3.58 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.15-0.95 (m, 4H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,99$ мин (94%).

Пример 74 (Общая методика И)

3-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



40

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 1-(5-бром-4-метил-пиридин-2-ил)-4-циклопропил-пиперазин и 3-(*N,N*-диметиламино-карбонил)-фенилборную кислоту.

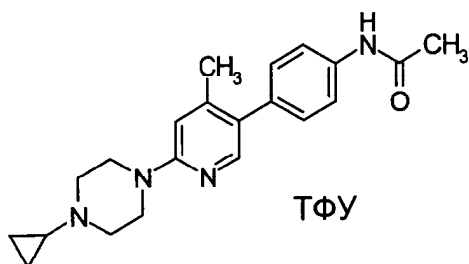
45

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7.96 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 4.05-3.88 (m, 4H), 3.68-3.55 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.15-0.95 (m, 4H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,04$ мин (98%).

Пример 75 (Общая методика И)

N-{4-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]фенил}ацетамид, трифторацетат



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 1-(5-бром-4-метил-пиридин-2-ил)-4-циклопропил-пиперазин и 4-ацетидамо-фенилборную кислоту.

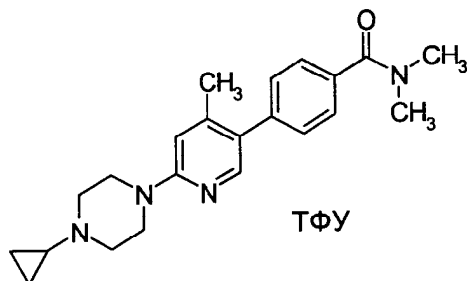
20

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.35-7.22 (m, 3H), 4.05-3.88 (m, 4H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.15-0.95 (m, 4H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,68$ мин (99%).

Пример 76 (Общая методика И)

4-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



40

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 1-(5-бром-4-метил-пиридин-2-ил)-4-циклопропил-пиперазин и 4-(*N,N*-диметиламино-карбонил)-фенилборную кислоту.

45

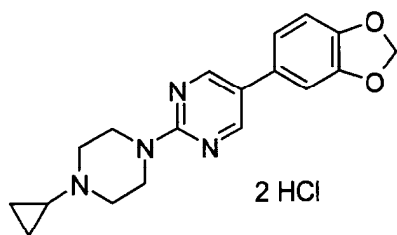
^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.05-3.88 (m, 4H), 3.68-3.55 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.18-0.95 (m, 4H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,04$ мин (94%).

50

Пример 77 (Общая методика И)

5-1,3-Бензодиоксол-5-ил-2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиримидин,
дигидрохлорид



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 5-бром-2-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиримидин и 3,4-(метилendioкси)фенилборную кислоту. Т. пл. = 275-279°C.

20

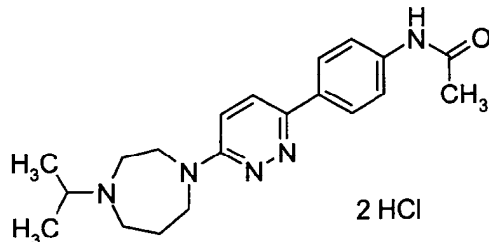
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.0 (уширенный s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.76-4.71 (m, 2H), 3.58-3.18 (m, 6H), 2.91-2.80 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H).

ЖХВД (Методика Rx): t_r = 11,49 мин (100%).

Пример 78 (Общая методика И)

25

N-{4-[6-(4-Изопропилпергидро-1,4-дiazепин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}ацетамид, дигидрохлорид



40

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 1-(6-хлор-пиридазин-3-ил)-4-изопропил-пергидро-1,4-дiazепин и 4-ацетамидофенилборную кислоту.

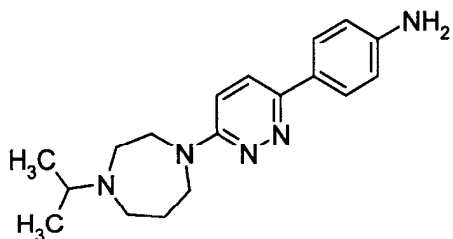
45

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.41 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1$ = 354; t_r = 0,73 мин.

Пример 79 (Общая методика И)

4-[6-(4-Изопропил-пергидро-1,4-дiazепин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фениламин



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 1-(6-хлор-пиридазин-3-ил)-4-изопропил-пергидро-1,4-дiazепин и 4-аминофенилборной кислоты пинаколовый циклический эфир.

1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.82 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 6.76 (m, 3H), 3.86 (t, 2H), 3.77 (m, 4H), 2.93 (гептет, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.00 (d, 6H).

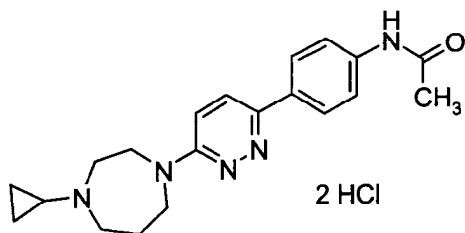
20

ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 312; t_r = 0,61 мин.

Пример 80 (Общая методика И)

25

N-{4-[6-(4-Циклопропил-[1,4]дiazепан-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}ацетамид, дигидрохлорид



35

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 1-(6-хлор-пиридазин-3-ил)-4-циклопропил-пергидро-1,4-дiazепин и 4-ацетамидофенилборную кислоту.

40

1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.47 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 4.33 (уширенный m, 1H), 4.12 (уширенный m, 1H), 3.91 (уширенный m, 4H), 3.62 (уширенный m, 2H), 2.97 (гептет, 1H), 2.55 ((уширенный m, 1H), 2.43 (уширенный m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.24 (уширенный m, 2H), 1.01 (d, 2H).

45

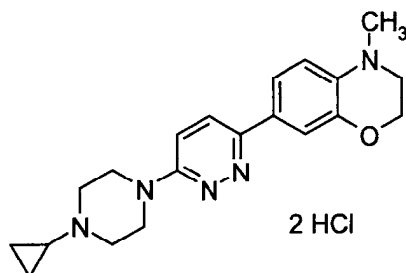
ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 352; t_r = 0,82 мин.

Пример 81 (Общая методика И)

7-[6-(4-Циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазине, дигидрохлорид

5

10



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин и 4-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин.

20

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.47 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.50 (уширенный m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.61 (уширенный m, 4H), 3.40 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.88 (уширенный m, 1H), 1.23 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 352$; $t_r = 0,83$ мин.

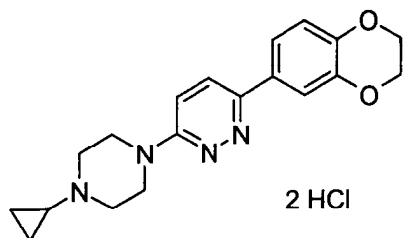
25

Пример 82 (Общая методика И)

3-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-6-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)пиридазин, дигидрохлорид

30

35



40

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин и 1,4-бензодиоксане-6-борную кислоту.

45

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.38 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.57 (уширенный m, 2H), 4.32 (m, 4H), 3.63 (уширенный m, 4H), 3.39 (уширенный m, 2H), 2.88 (уширенный m, 1H), 1.23 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 339$; $t_r = 0,84$ мин.

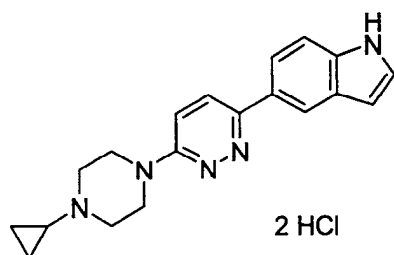
50

Пример 83 (Общая методика И)

5-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]-1H-индол,
дигидрохлорид

5

10



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики,
аналогичной методике, описанной в Примере 68, используя в качестве исходных
веществ 3-хлор-6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин и 5-индолборную
кислоту.

15

20

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d,
1H), 7.82 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.70-3.45 (m,
4H), 3.45-3.30 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 320$; $t_r = 0,75$ мин.

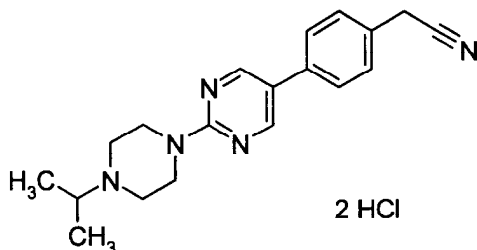
25

Пример 84 (Общая методика И)

{4-[2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}ацетонитрил,
дигидрохлорид

30

35



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики,
аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных
веществ 5-бром-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-пиримидин и 4-цианометил-
фенилборную кислоту.

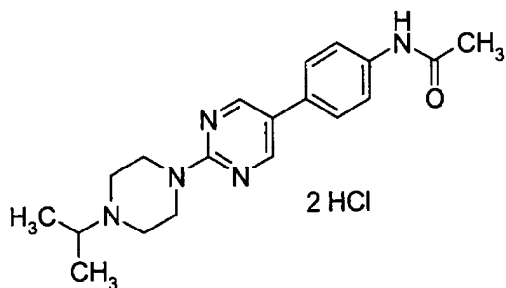
40

45

Пример 85 (Общая методика И)

N-{4-[2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}ацетамид,
дигидрохлорид

50



10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-пиримидин и 4-ацетидамофенилборную кислоту.

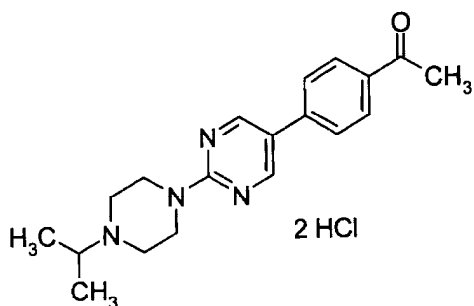
15 Т. пл. > 275°C.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.65 (s, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 5.0 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.40 (d, 6H).

20 ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 340; t_r = 0,919 мин.

Пример 86 (Общая методика И)

25 1-{4-[2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}этанон, дигидрохлорид



35 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-пиримидин и 4-ацетилфенилборную кислоту.

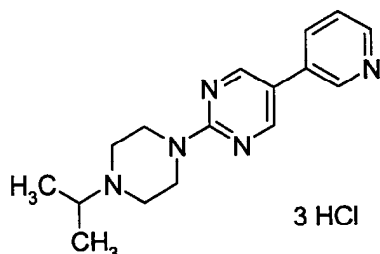
40 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.75 (s, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 5.10-5.00 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.40 (d, 6H).

45 ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 322; t_r = 1,07мин.

Пример 87 (Общая методика И)

50 2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-пиридин-3-илпиримидин, тригидрохлорид

5



10

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-пиримидин и 3-пиридилборную кислоту.

15

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.80 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 1.40 (d, 6H).

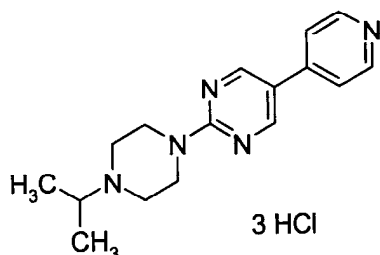
ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 284$; $t_r = 0,38$ мин.

20

Пример 88 (Общая методика И)

2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-пиридин-4-илпиримидин, тригидрохлорид

25



30

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-пиримидин и 4-пиридилборную кислоту.

35

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.10 (s, 2H), 8.80 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 5.25-5.05 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 2H), 3.35-3.15 (m, 2H), 1.40 (d, 6H).

40

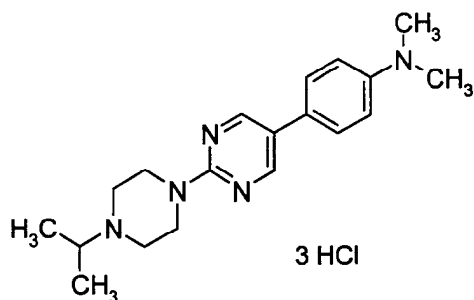
ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 284$; $t_r = 0,337$ мин.

Пример 89 (Общая методика И)

45

{4-[2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}диметиламин, тригидрохлорид

50



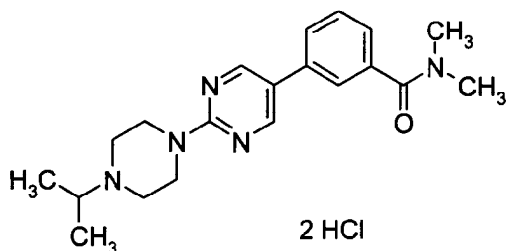
10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-пиримидин и *N,N*-диметиламинофенилборную кислоту.

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.70 (s, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 5.10-5.00 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.22-3.10 (m, 2H), 1.40 (d, 6H).

20 ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 326; t_r = 0,729 мин.

Пример 90 (Общая методика И)

25 3-[2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]-*N,N*-диметилбензамид, дигидрохлорид



35 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-пиримидин и 3-(диметиламинокарбонил)фенилборную кислоту.

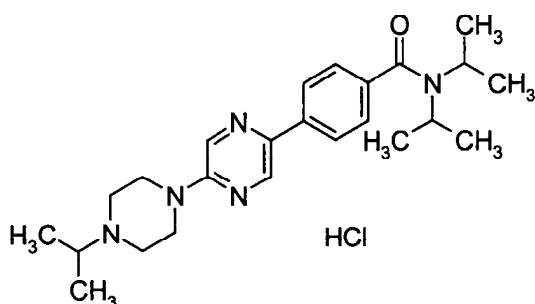
40 Т. пл. = 217-220°C.

45 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.70 (s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d,d, 1H), 7.40 (d, 1H), 5.05-4.95 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.40 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 354; t_r = 0,938 мин.

Пример 91 (Общая методика И)

N,N-Диизопропил-4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)бензамид, гидрохлорид



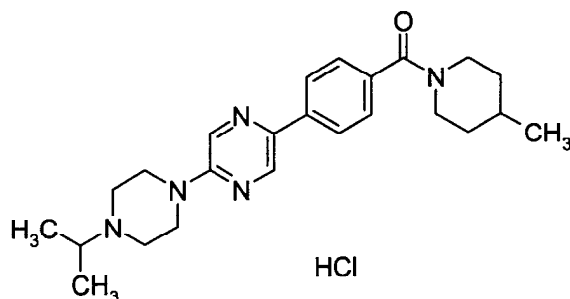
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 4-диизопропиламинокарбонилфенилборную кислоту.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H); 7.33 (d, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 4H), 1.60-1.50 (уширенный s, 6H), 1.25-1.10 (уширенный s, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 410; t_r = 1,32 мин.

Пример 92 (Общая методика И)

[4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]-(4-метилпиперидин-1-ил)метанон, гидрохлорид



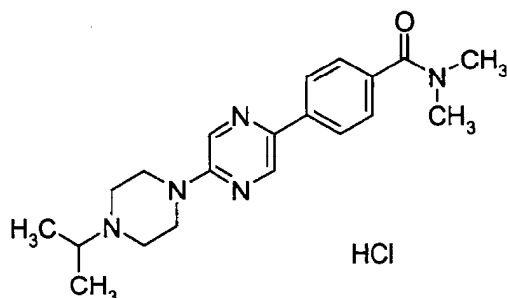
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и (4-метилпиперидин-1-ил)карбонилфенилборную кислоту.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 4.65-4.55 (m, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.40 (d, 6H), 1.25-1.05 (m, 2H), 0.95 (d, 3H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 408$; $t_r = 1,31$ мин.

Пример 93 (Общая методика И)

4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-ил)-*N,N*-диметилбензамид, гидрохлорид



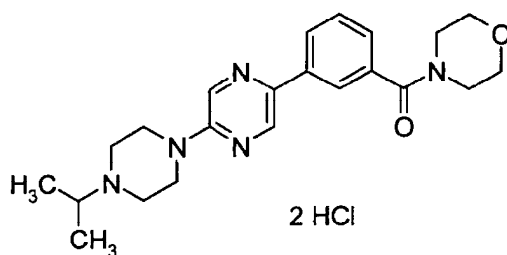
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил и 4-диметиламинокарбонилфенилборную кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 4.65-4.55 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.35-3.15 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.40 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 354$; $t_r = 0,93$ мин.

Пример 94 (Общая методика И)

[3-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]морфолин-4-илметанон, гидрохлорид

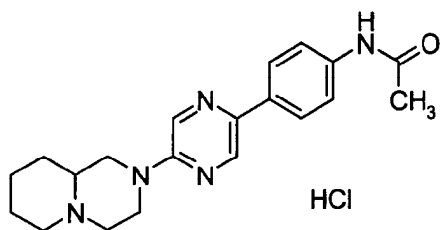


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил и *N*-(морфолин-4-ил) 3-боробензамид.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 3.85-3.43 (m, 11H), 3.40-3.20 (m, 4H), 1.40 (d, 6H).

Пример 95 (Общая методика И)

N-{4-[5-(Октагидропиридо[1,2-а]пиразин-2-ил)пиразин-2-ил]фенил}ацетамид, гидрохлорид



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 2-(5-бромпиразин-2-ил)октагидропиридо[1,2-а]пиразин и 4-ацетамидофенилборную кислоту.

20

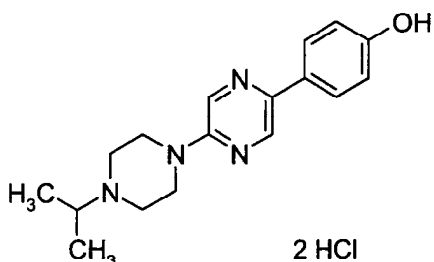
¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 4.80-4.60 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.45-3.29 (m, 3H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.79-1.62 (m, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 352; t_r = 0,92 мин.

Пример 96 (Общая методика И)

25

4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенол, дигидрохлорид



40

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 4-гидроксифенилборную кислоту.

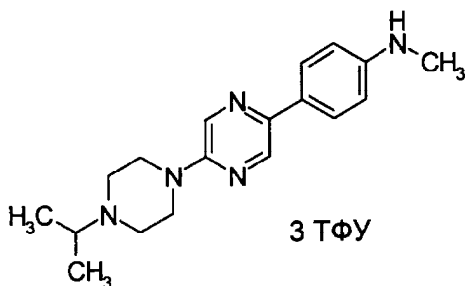
45

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9.08 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.72 (d, 2H), 3.7-3.5 (m, 4H), 3.3 (m, 3H), 1.45 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 299; t_r = 1,045 мин.

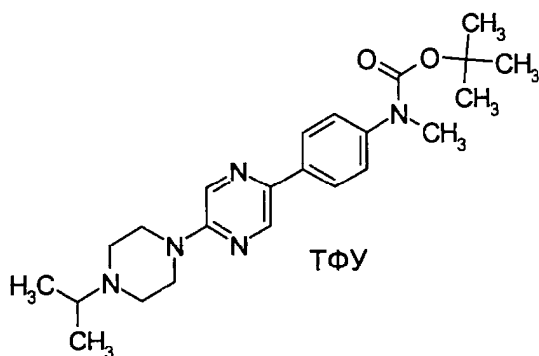
Пример 97 (Общая методика И)

N-[4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]-*N*-метиламин, тритрифторацетат



Стадия 1:

15 [4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]метилкарбаминовой кислоты *трет*-бутиловый эфир, трифторацетат



30 [4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]метилкарбаминовой кислоты *трет*-бутиловый эфир, трифторацетат, получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 59, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и *трет*-бутил-*N*-метил-*N*-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-карбамат.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.5 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.7 (гептет, 1H), 2.6 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.1 (d, 6H).

40 ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 412; t_r = 1,60 мин.

Стадия 2:

45 [4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]метилкарбаминовой кислоты *трет*-бутиловый эфир (0,38 г, 0,92 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), и добавляли ТФУ (10 мл). Данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем упаривали под

50

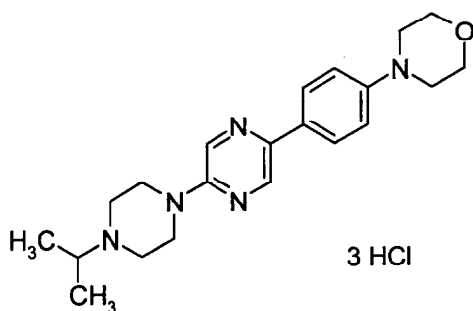
вакуумом. Твердый остаток (20 мг) очищали путем препаративной ЖХВД в соответствии с Методикой Б.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.5 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (уширенный s, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.45 (d, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.65 (гептет, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.1 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 1.4 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 312$; $t_r = 0,909$ мин.

Пример 98 (Общая методика И)

4-Изопропил-5'-(4-морфолин-4-илфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил, тригидрохлорид



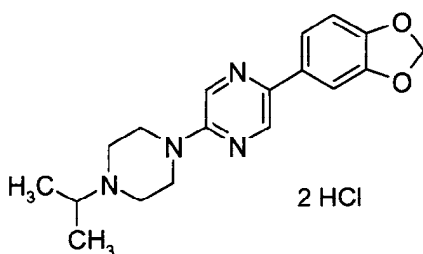
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил и 4-морфолино-фенилборную кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 4.81-4.75 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.76-3.65 (m, 5H), 3.44-3.32 (m, 2H), 1.45 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 368$; $t_r = 1,021$ мин.

Пример 99 (Общая методика И)

5'-1,3-Бензодиоксол-5-ил-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-1,2'-бипиразинил, дигидрохлорид.



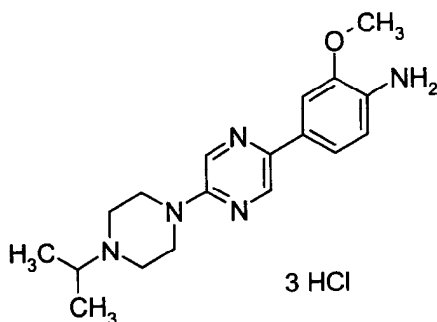
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 3,4-метилendioксифенилборную кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.70-4.62 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 3H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 2H), 1.45 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 327$; $t_r = 1,115$ мин.

Пример 100 (Общая методика И)

4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)-2-метоксифениламин, тригидрохлорид



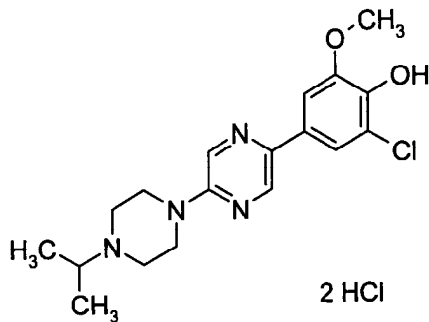
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и пинаколовый эфир 4-амино-3-метоксифенилборной кислоты.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 1.45 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 328$; $t_r = 0,676$ мин.

Пример 101 (Общая методика И)

2-Хлор-4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)-6-метоксифенол, дигидрохлорид



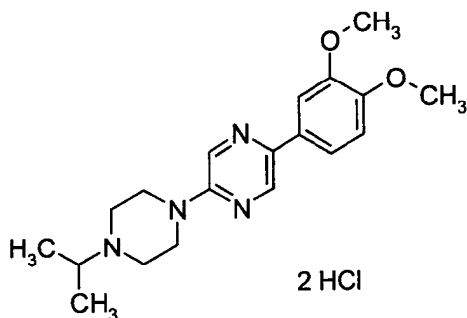
10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенилборную кислоту.

15 ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.73-4.65 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 1.45 (d, 6H).

20 ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 363$, $t_r = 1,066$ мин.

Пример 102 (Общая методика И)

25 5'-(3,4-Диметоксифенил)-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил, дигидрохлорид



40 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 3,4-диметоксифенилборную кислоту.

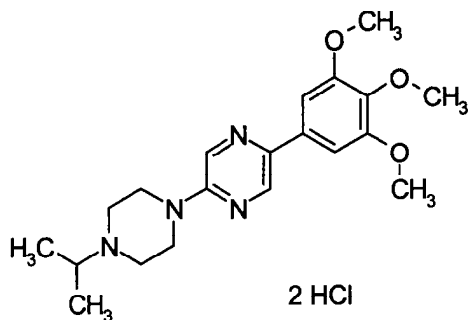
45 ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.55 (уширенный s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.6 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.6 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 1.45 (d, 6H).

^{13}C -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 154.38, 151.64, 151.25, 143.61, 140.62, 130.88, 130.66, 120.21, 113.47, 111.03, 60.43, 56.92, 48.79, 43.77, 17,53.

50 ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 343$; $t_r = 1,051$ мин.

Пример 103 (Общая методика И)

4-Изопропил-5'-(3,4,5-триметоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил, дигидрохлорид



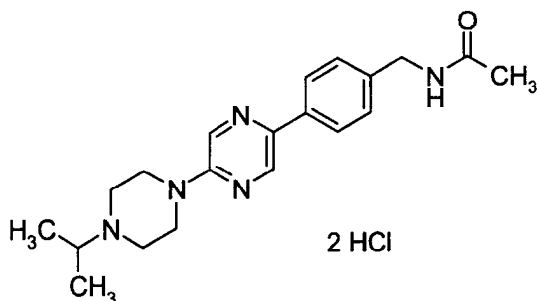
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил и 3,4,5-триметоксифенилборную кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.73-4.68 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 1.45 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 373$; $t_r = 1,106$ мин.

Пример 104 (Общая методика И)

N-[4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-ил)бензил]ацетамид, дигидрохлорид



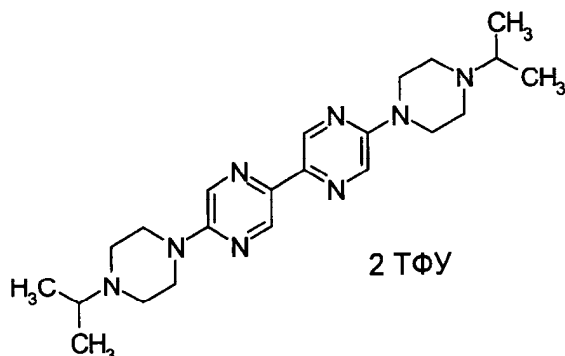
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил и 4-(*N*-ацетиламинометил)фенилборную кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.6 (d, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.6 (m, 3H), 3.1-3.4 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.45 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 354; t_r = 0,867 мин.

Пример 105 (Общая методика И)

4,4'''-Диизопропил-3,4,5,6,3''',4''',5''',6'''-октагидро-2Н,2'''Н-[1,2';5',2'';5'',1''']кватерпиразин, дитрифторацетат



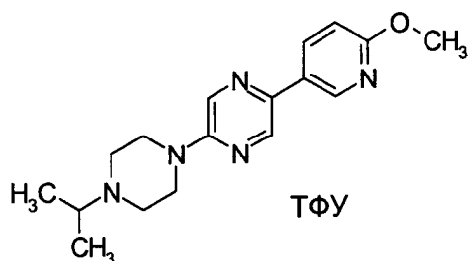
Указанное в заголовке соединение выделяли в качестве побочного продукта в Примере 104.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.9 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.15-3.4 (m, 5H), 1.4 (d, 6H).

¹³C-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 155.04, 141.60, 140.50, 131.63, 60.40, 48.62, 43.62, 17,45.

Пример 106 (Общая методика И)

4-Изопропил-5'-(6-метоксипиридин-3-ил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил, трифторацетат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил и 2-метокси-5-пиридинборную кислоту.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.75 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.42 (уширенный s, 3 H), 6.93 (d, 1H), 4.49 (d, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 3.72-3.41 (m, 5H), 3.20-2.79 (m, 2H), 1.39 (d, 6H).

^{13}C -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 161.82, 150.81, 141.04, 137.90, 136.58, 136.12, 128.39, 124.52, 109.14, 56.50, 52.87, 48.49, 45.57, 40.21, 14.72.

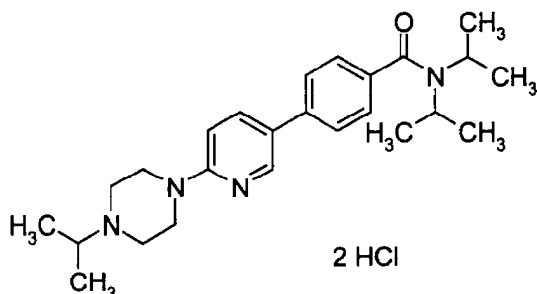
ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 314$; $t_r = 0,965$ мин.

5

Пример 107 (Общая методика И)

N,N-Диизопропил-4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензамид, дигидрохлорид

10



15

20

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 1-(5-бром-пиридин-2-ил)-4-изопропил-пиперазин и 4-((*N,N*-диизопропиламино)карбонил)фенилборную кислоту.

25

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.5 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 4.55 (d, 2H), 3.6-3.9 (m, 7H), 3.4 (t, 2H), 1.55 (m, 6H), 1.45 (d, 6H), 1.15 (m, 6H).

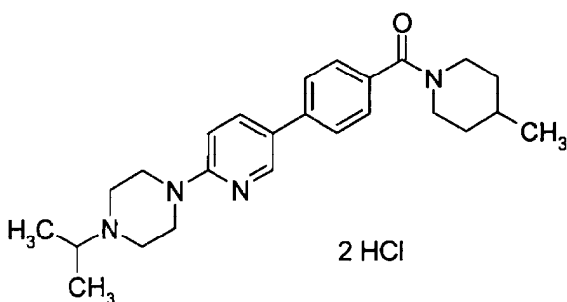
30

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 409$; $t_r = 1,229$ мин.

Пример 108 (Общая методика И)

{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперидин-1-ил)метанон, дигидрохлорид

35



40

45

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 1-(5-бром-пиридин-2-ил)-4-изопропил-пиперазин и 4-((4-метилпиперидин-1-ил)-карбонил)фенилборную кислоту.

50

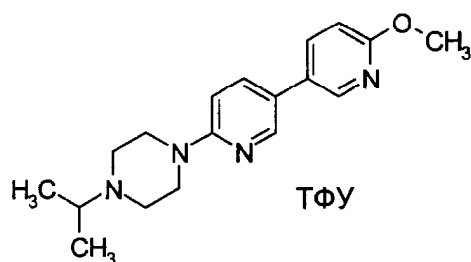
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (d, 1H), 7.75 (dd, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.7 (d, 1H), 4.65 (уширенный s, 1H), 3.75 (уширенный s, 1H), 3.6 (t, 4H), 3.0 (уширенный s, 1H), 2.75 (гептет, 1H), 2.7 (t, 4H), 1.85-1.6 (m, 3H), 1.4-1.15 (m, 2H), 1.1 (d, 6H), 0.95 (d, 3H).

^{13}C -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 170.10, 158.82, 147.90, 146.18, 139.50, 135.96, 134.57, 132.00, 128.42, 127.61, 125.91, 125.06, 106.74, 54.64, 54.55, 48.47, 48.37, 48.16, 45.38, 44.88, 42.56, 34.71, 33.87, 31.15, 21.75, 18.50, 18.43.

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 407$; $t_r = 1,20$ мин.

Пример 109 (Общая методика И)

6'-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-6-метокси-[3,3']бипиридинил, трифторацетат



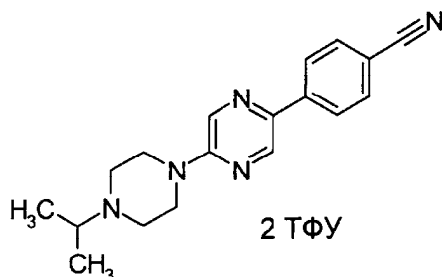
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 2-метокси-5-пиридинборную кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.5 (d, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.4-3.9 (m, 6H), 1.45 (d, 6H).

^{13}C -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 165.51, 154.05, 144.56, 143.82, 140.69, 137.18, 126.29, 125.93, 114.58, 112.86, 60.68, 55.97, 48.93, 45.24, 17.74.

Пример 110 (Общая методика И)

4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)бензонитрил, дитрифторацетат

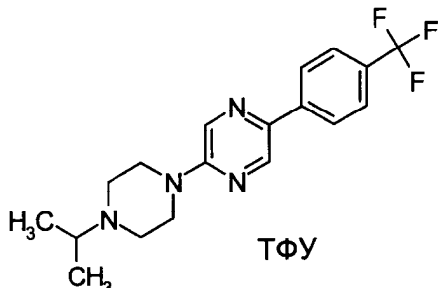


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 4-цианофенилборную кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.1 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 4,7 (m, 2H), 3.6 (m, 3H), 3.2-3.5 (m, 4H), 1.4 (d, 6H).

Пример 111 (Общая методика И)

4-Изопропил-5'-(4-трифторметилфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил, трифторацетат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 4-(трифторметил)фенилборную кислоту.

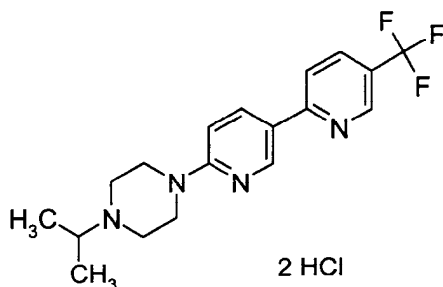
^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 4.7 (m, 2H), 3.7-3.55 (m, 3H), 3.4-3.15 (m, 4H), 1.4 (d, 6H).

^{13}C -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 169.07, 154.98, 142.12, 140.85, 132.28, 127.54, 127.19, 60.417, 43.55, 17,45.

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 351$; $t_r = 1,523$ мин.

Пример 112 (Общая методика И)

6'-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-трифторметил-[2,3']бипиридинил, дигидрохлорид



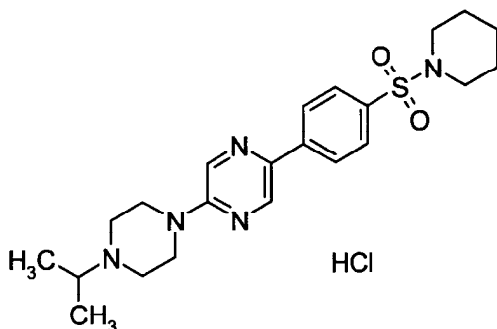
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 1-[5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборипан-2-ил)-пиридин-2-ил]-4-изопропил-пиперазин и 2-бром-5-трифторметилпиридин.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.85 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.65 (m, 4H), 2.75 (гептет, 1H), 2.6 (m, 4H), 1.1 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 351$; $t_r = 1,203$ мин.

Пример 113 (Общая методика И)

4-Изопропил-5'-[4-(пиперидин-1-сульфонил)фенил]-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил, гидрохлорид

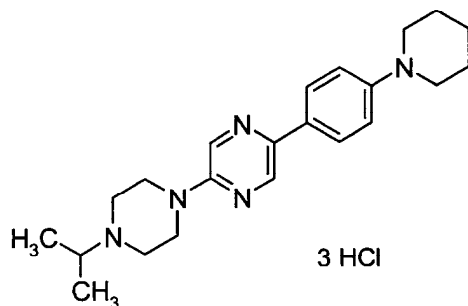


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 4-(пиперидин-1-сульфонил)фенилборную кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 4.75-4.68 (m, 2H), 3.80-3.55 (m, 4H), 3.45-3.22 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.45 (m, 7H).

Пример 114 (Общая методика И)

4-Изопропил-5'-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил, тригидрохлорид



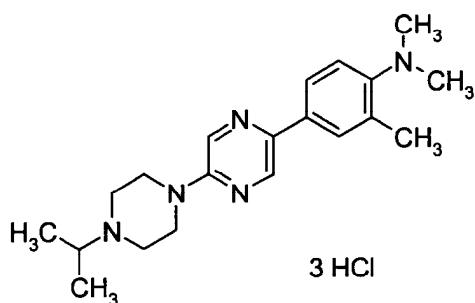
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 4-(пиперидин-1-ил)фенилборную кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 4.77-4.68 (m, 2H), 3.74-3.60 (m, 7H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.45 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 366$; $t_r = 0,798$ мин.

Пример 115 (Общая методика И)

[4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)-2-метилфенил]диметиламин, тригидрохлорид



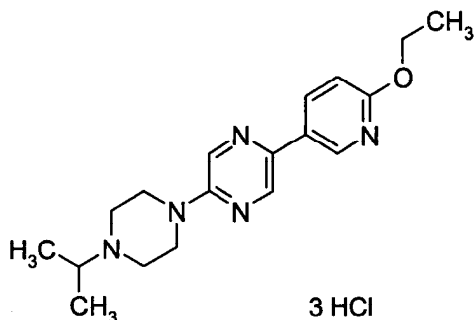
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 4-(диметиламино)-3-метилфенилборную кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 4.75-4.68 (m, 2H), 3.70-3.58 (m, 3H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.37 (s, 6H), 3.33-3.22 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.45 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 340$; $t_r = 0,718$ мин.

Пример 116 (Общая методика И)

5'-(6-Этоксипиридин-3-ил)-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил, тригидрохлорид



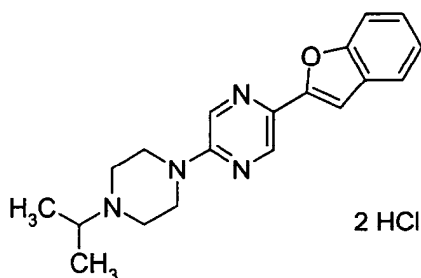
10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 2-этокси-5-
15 пиридинборную кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.40 (q, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.65 (m, 4H), 1.42 (t, 3H), 1.10 (d, 6H).

20 ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 328$; $t_r = 1,122$ мин.

Пример 117 (Общая методика И)

25 5'-Бензофуран-2-ил-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил, дигидрохлорид



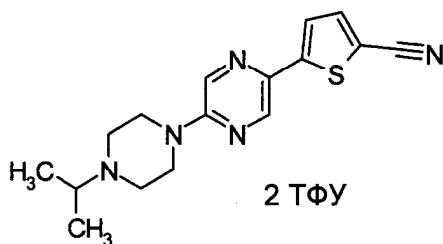
35 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 2-бензофуранборную кислоту.
40

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.46-7.25 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 5H), 3.18-3.06 (m, 2H), 1.32 (d, 6H).

45 ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 323$; $t_r = 1,354$ мин.

Пример 118 (Общая методика И)

5-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)тиофен-2-карбонитрил, дитрифторацетат



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 5-циано-2-тиофенборную кислоту.

20

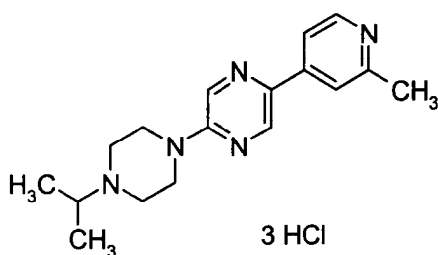
^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 4H), 1.42 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 314$; $t_r = 1,147$ мин.

Пример 119 (Общая методика И)

25

4-Изопропил-5'-(2-метилпиридин-4-ил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил, тригидрохлорид



35

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 5-бром-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил и 2-метил-4-пиридинборную кислоту.

40

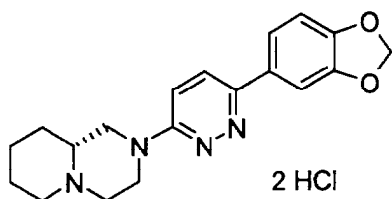
^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 4.90-4.82 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 5H), 3.35-3.24 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.45 (d, 6H).

45

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 298$; $t_r = 0,413$ мин.

Пример 120 (Общая методика И)

(*R*)-2-(6-1,3-Бензодиоксол-5-илпиридазин-3-ил)октагидропиридо[1,2-а]пиразин, дигидрохлорид



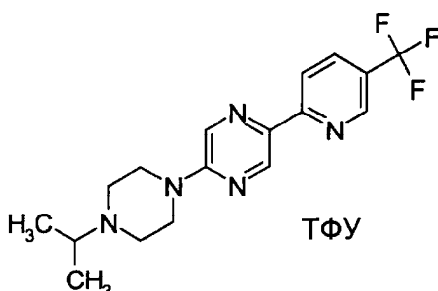
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ (*R*)-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)октагидропиридо[1,2-а]пиразин и 3,4-метилendioксифенилборную кислоту.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.45 (уширенный s, 1H), 8.20 (уширенный s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.75-4.55 (m, 2H), 3.80-3.30 (m, 6H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.15-1.92 (m, 4H), 1.85-1.65 (m, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 339$; $t_r = 0,827$ мин.

Пример 121 (Общая методика И)

4-Изопропил-5'-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил, трифторацетат



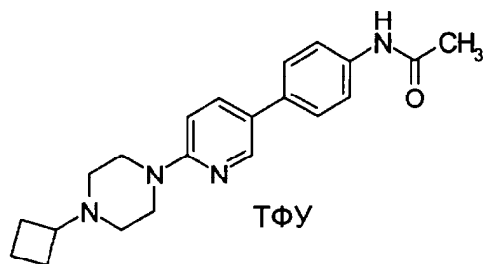
5-Бром-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил (0,50 г, 1,75 ммоль) растворяли в сухом ТГФ и охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Добавляли 1,6 н. раствор *n*-бутиллития в гексанах (0,124 г, 1,93 ммоль), поддерживая температуру ниже -60°C . Добавляли хлорид трибутилолова (0,628 г, 1,93 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь переносили во флакон для микроволновой обработки объемом 5 мл, и добавляли 2-бром-5-трифторметилпиридин (0,33 г, 1,93 ммоль), трифенилфосфинпалладий(II)дихлорид (0,088 г, 0,0615 ммоль), фторид цезия (0,581 г, 3,85 ммоль) и ТЕА (0,389 г, 0,385 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 1,6 ч при 100°C в микроволновой печи. Реакционную смесь

упаривали под вакуумом, и маслянистый остаток очищали на силикагелевой колонке с использованием в качестве элюента смеси ДХМ/MeOH (9:1). Выделенный продукт обрабатывали HCl в диэтиловом эфире, затем упаривали. В результате получали 49 мг (9%) указанного в заголовке соединения.

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 352$; $t_r = 1,29$ мин.

Пример 122 (Общая методика И)

N-{4-[6-(4-Циклобутилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид, трифторацетат



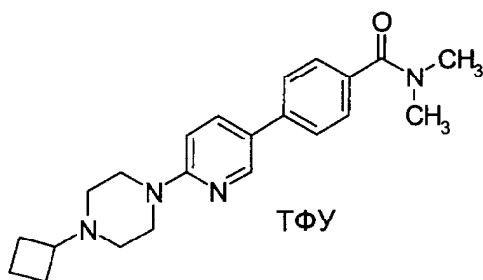
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 59, используя в качестве исходных веществ 1-(5-бром-пиридин-2-ил)-4-циклобутил-пиперазин и 4-ацетидамофенилборную кислоту.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.48 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 4.5 (d, 2H), 3.75 (пентет, 1H), 3.45 (d, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.75 (m, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 351$; $t_r = 0,74$ мин.

Пример 123 (Общая методика И)

4-[6-(4-Циклобутил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-*N,N*-диметил-бензамид, трифторацетат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных

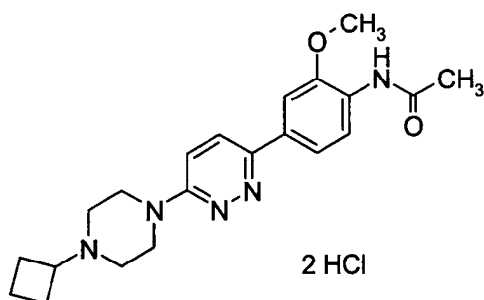
веществ 1-(5-бром-пиридин-2-ил)-4-циклобутил-пиперазин и 4-(диметиламинокарбонил)-фенилборную кислоту.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.45 (d, 1H), 8.1 (dd, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.5 (dd, 2H), 7.18 (d, 1H), 3.2-4.5 (m, 8H), 3.1 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 1.8-1.95 (m, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 365; t_r = 0,931 мин.

Пример 124 (Общая методика И)

N-{4-[6-(4-Циклобутилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]-2-метоксифенил}ацетамид, дигидрохлорид



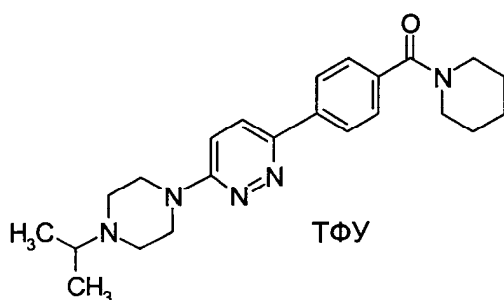
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 57, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-циклобутил-пиперазин-1-ил)-пиридазин и *N*-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.57 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.50-2.32 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.00-1.81 (m, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 382; t_r = 0,787 мин.

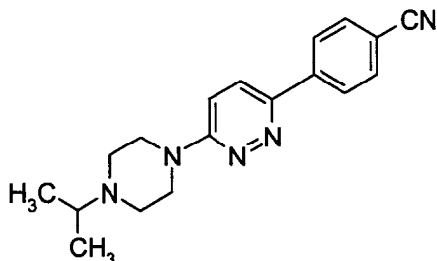
Пример 125 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}пиперидин-1-илметанон, трифторацетат



Стадия 1:

4-[6-(4-Изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензонитрил



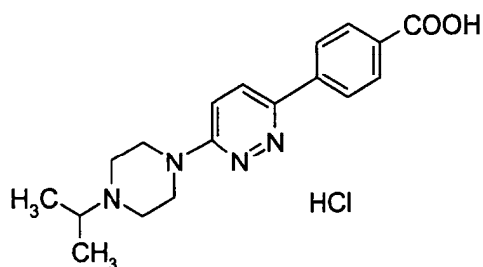
10 К раствору 4-(6-хлор-пиридазин-3-ил)-бензонитрила (20 г, 92,8 ммоль) в 1-бутаноле (150 мл) добавляли 1-изопропил-пиперазина гидрохлорид (29,8 г, 148,5 ммоль) и NH_4Cl (4,96 г, 92,8 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 48 ч и затем концентрировали при

15 пониженном давлении. Остаток растворяли в 10% растворе лимонной кислоты в воде и фильтровали. К фильтрату добавляли твердый K_2CO_3 до получения pH 9. Осадок выделяли и промывали водой с получением 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензонитрила (20 г, 70%).

20

Стадия 2:

25 4-[6-(4-Изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензойная кислота, гидрохлорид



35 4-[6-(4-Изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензонитрил (10 г, 32,6 ммоль) растворяли в 6 н. соляной кислоте (100 мл). Данную реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 6 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 10,3 г (79%) 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорида.

40

Стадия 3:

45 К раствору 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорида (2 г, 5 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли EDAC (1,91 г, 10 ммоль) и HOBT (0,81 г, 6 ммоль), затем пиперидин (2,56 г, 30 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной

50

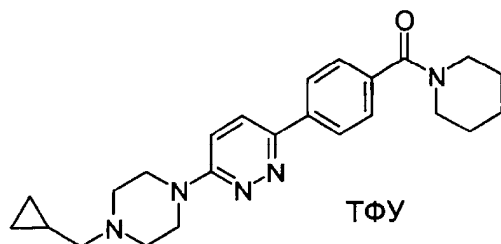
хроматографии на силикагеле с элюцией CH_2Cl_2 с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали путем ЖХВД (Методика Е) с получением 850 мг (43%) указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.25 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 4.51-4.48 (m, 2H), 3.59-3.42 (m, 7H), 3.40-3.16 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.34 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,94$ мин (98%).

Пример 126 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Циклопропилметилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}пиперидин-1-илметанон, трифторацетат



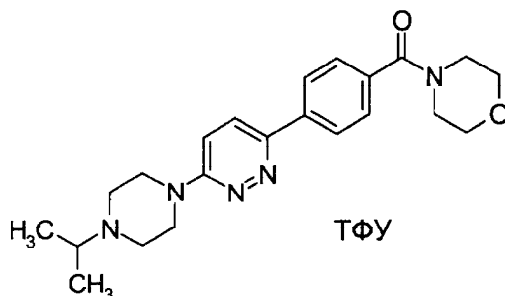
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорид и пиперидин.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.24 (d, 1H), 7.91-7.81 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 4.48-4.43 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 4H), 3.30-3.09 (m, 4H), 3.02 (d, 2H), 1.53-1.39 (m, 6H), 1.07-0.92 (m, 1H), 0.63 (d, 2H), 0.27 (d, 2H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,04$ мин (98%).

Пример 127 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}морфолин-4-илметанон, трифторацетат



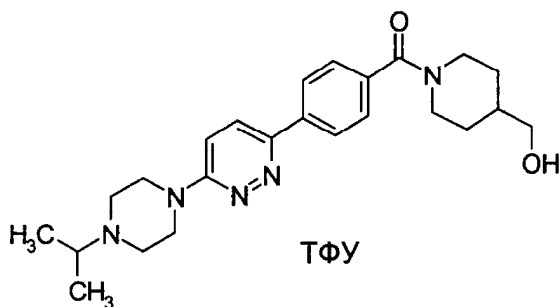
К раствору 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорида (2 г, 5 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли EDAC (1,91 г, 10 ммоль) и HOBT (0,81 г, 6 ммоль). Затем добавляли морфолин (2,61 г, 30 ммоль). Даную реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали путем ЖХВД в соответствии с Методикой Е. В результате получали 600 мг (30%) указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.26 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 4.56-4.46 (m, 2H), 3.76-3.63 (m, 4H), 3.57-3.41 (m, 7H), 3.36-3.35 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 1.20 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Д): $t_r = 2,28$ мин (95%).

Пример 128 (Общая методика К)

(4-Гидроксиметилпиперидин-1-ил)-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}-метанон, трифторацетат

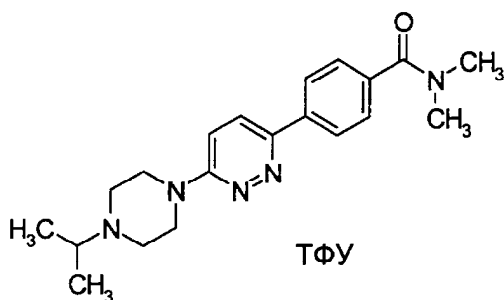


К раствору 4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорида (2,0 г, 5,0 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли EDAC (1,91 г, 10 ммоль) и HOBT (0,81 г, 6 ммоль). Затем добавляли раствор 4-гидроксиметилпиперидина (2,56 г, 30 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Данную смесь перемешивали в течение 60 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с элюцией CH_2Cl_2 с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали путем ЖХВД в соответствии с Методикой Е. В результате получали 580 мг (28%) указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ.

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,32$ мин (95%).

Пример 129 (Общая методика К)

4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



15

20

25

К раствору 4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорида (2 г, 5 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли EDAC (1,91 г, 10 ммоль), HOBT (0,81 г, 6 ммоль) и TEA (4,04 г, 40 ммоль). Затем добавляли диметиламина гидрохлорид (1,63 г, 20 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с элюцией CH_2Cl_2 с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали путем ЖХВД в соответствии с Методикой Е. В результате получали 800 мг (45%) указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ.

30

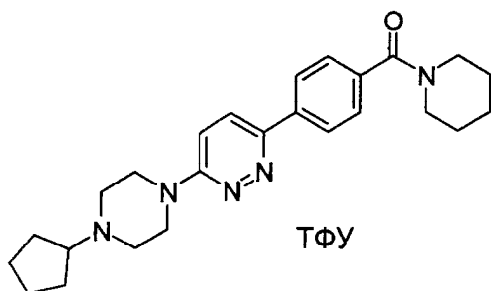
^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.26 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 4.56-4.47 (m, 2H), 3.57-3.40 (m, 5H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.96 (m, 3H), 2.85 (m, 3H), 1.23 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Д): $t_r = 2,25$ мин (97%).

Пример 130 (Общая методика К)

35

{4-[6-(4-Циклопентилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}пиперидин-1-илметанон, трифторацетат



50

К раствору 4-[6-(4-циклопентил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорида (2 г, 5 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли EDAC (1,91 г, 10 ммоль), HOBT (0,81 г, 6 ммоль). Затем добавляли пиперидин (2,52 г, 30 ммоль). Данную

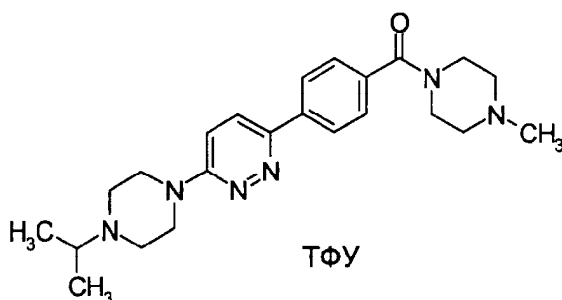
реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с элюцией CH_2Cl_2 с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали путем ЖХВД согласно Методике Е с получением 600 мг (29%) указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.18 (d, 1H), 7.80-7.83 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.1-3.7 (m, 11H), 2.03 (m, 2H), 1.39-1.64 (m, 12H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,27$ мин (95%).

Пример 131 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон, трифторацетат



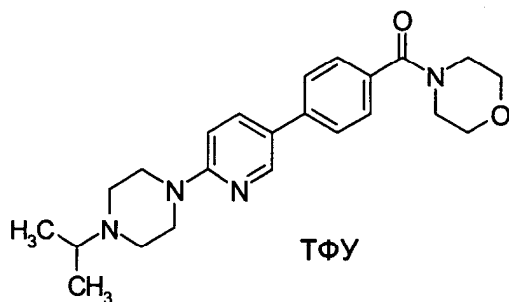
К раствору 4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]бензойной кислоты гидрохлорида (2 г, 5 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли EDAC (1,91 г, 10 ммоль) и НОВt (0,81 г, 6 ммоль). Затем добавляли 1-метил-пиперазин (2,0 г, 20 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с элюцией CH_2Cl_2 с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали путем ЖХВД в соответствии с Методикой Е. В результате получали 300 мг (15%) указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.01 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 4.47-4.43 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.50-3.05 (m, 14H), 2.81 (m, 3H), 1.23 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,04$ мин (96%).

Пример 132 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}морфолин-4-илметанон, трифторацетат



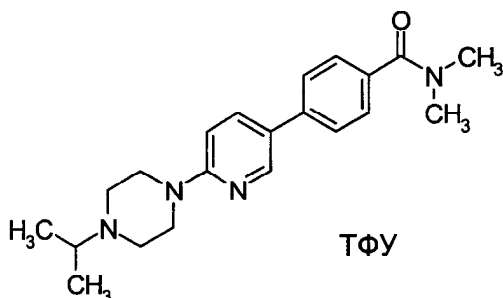
10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорид и морфолин.

15 ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.27 (dd, $J=2.4$ Гц, $J=9.6$ Гц, 1H) 8.20 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.44 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.32 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.73-3.50 (m, 11H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.29 (d, $J=6.6$ Гц, 6H).

20 ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,75$ мин (93%).

Пример 133 (Общая методика К)

25 4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



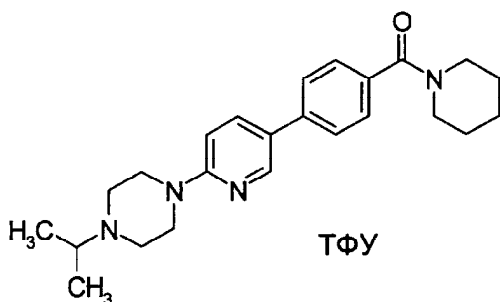
35 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорид и диметиламина гидрохлорид.

40 ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.28 (dd, $J=2.1$ Гц, $J=9.3$ Гц, 1H), 8.20 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.6 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.44 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.33 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 4.35-4.30 (m, 2H), 3.64-3.51 (m, 5H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 7.2$ Гц, 6H).

45 ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,73$ мин (96%).

Пример 134 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}пиперидин-1-илметанон, трифторацетат



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорид и пиперидин.

20

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.29 (dd, $J=2.4$ Гц, $J=9.6$ Гц, 1H), 8.15 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.58 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.38 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.34 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 7H), 3.28-3.19 (m, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.26 (d, $J=6.6$ Гц, 6H).

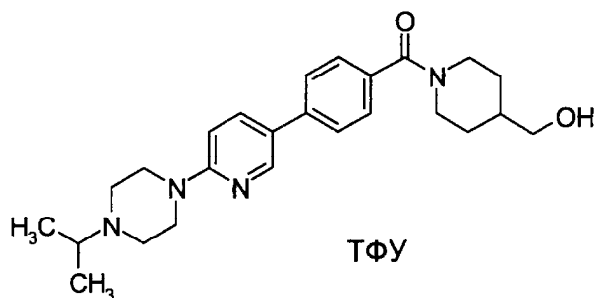
25

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 4,43$ мин (95%).

Пример 135 (Общая методика К)

30

(4-Гидроксиметилпиперидин-1-ил)-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-метанон, трифторацетат



45

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорид и 4-гидроксиметил-пиперидин.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.29 (dd, $J=2.4$ Гц, $J=9.6$ Гц, 1H), 8.22 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.43 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.34 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 4.45-4.32 (m,

50

3H), 3.65-3.51 (m, 6H), 3.4-3.38 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.6$ Гц, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H).

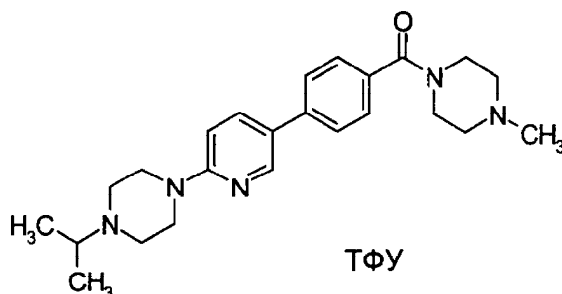
ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,79$ мин (97%).

5

Пример 136 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон, трифторацетат

10



15

20

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорид и 1-метилпиперазин.

25

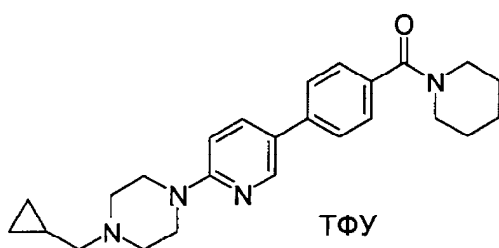
^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.29 (dd, $J=2.4$, $J=9.6$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.45 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.34 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.61-3.44 (m, 8H), 3.32-3.01 (m, 6H), 2.80 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6.6$ Гц, 6H).

30

Пример 137 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Циклопропилметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}пиперидин-1-ил)метанон, трифторацетат

35



40

45

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-(циклопропилметил)-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорид и пиперидин.

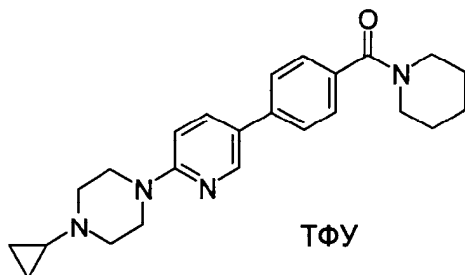
50

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.45 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 4.72-3.34 (m, 12H), 3.12 (d, 2H), 1.77-1.49 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 1H), 0.80 (q, 2H), 0.47 (q, 2H).

ЖХВД (Методика Д): $t_r = 3,39$ мин (96%).

Пример 138 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}пиперидин-1-ил)метанон, трифторацетат



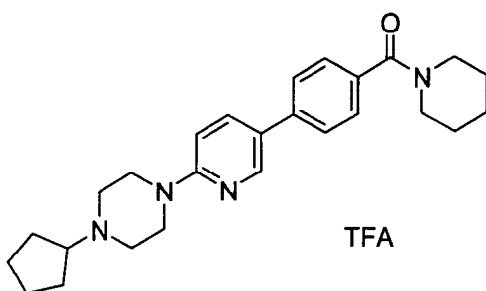
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорид и пиперидин.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.38-8.28 (m, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.78-3.55 (m, 6H), 3.51-3.35 (m, 4H), 2.93-2.96 (m, 1H), 1.79-1.48 (m, 7H), 1.06-1.04 (m, 3 H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 4,43$ мин (96%).

Пример 139 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}пиперидин-1-ил)метанон, трифторацетат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных

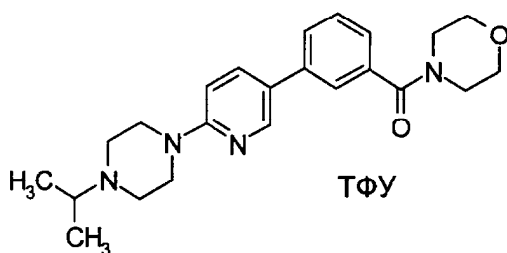
веществ 4-[6-(4-циклопентил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорид и пиперидин.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.46 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 4.70-4.09 (m, 2H), 4.09-3.35 (m, 10H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 2H), 1.95-1.55 (m, 12H).

ЖХВД (Методика Д): $t_r = 3,46$ мин (98%).

Пример 140 (Общая методика К)

{3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}морфолин-4-илметанон, трифторацетат



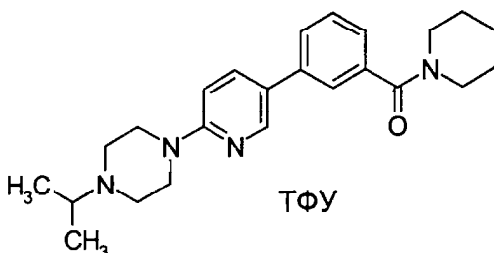
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 3-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойную кислоту и морфолин.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.55-7.52 (t, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.66-7.21 (d, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.78-3.40 (m, 13H), 3.30-3.17 (s, 2H), 1.29 (d, 6H).

ЖХВД (Методика В): $t_r = 3.95$ мин (96%).

Пример 141 (Общая методика К)

{3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}пиперидин-1-илметанон, трифторацетат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных

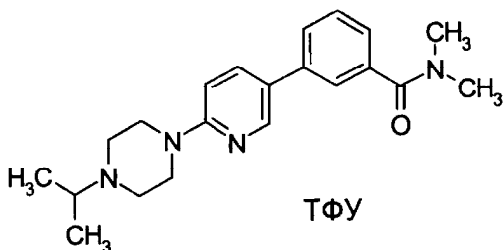
веществ 3-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойную кислоту и пиперидин.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.31 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.37 (d, 2H), 3.65-3.55 (m, 7H), 3.34 (d, 2H), 3.29 (t, 4H), 1.60-1.42 (d, 6H), 1.29 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 4,03$ мин (97%).

Пример 142 (Общая методика К)

3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



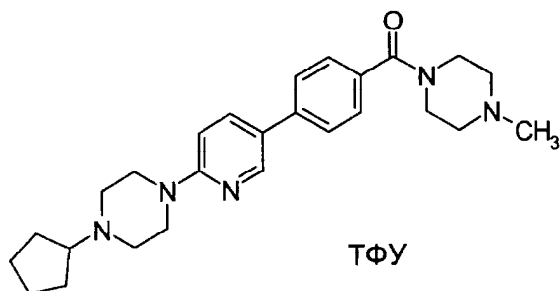
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 3-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойную кислоту и диметиламина гидрохлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.26 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.56-7.51 (dd, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.41-7.33 (dd, 2H), 4.33 (d, 2H), 3.64-3.54 (m, 5H), 3.29 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.29 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,52$ мин (97%).

Пример 143 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон, трифторацетат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных

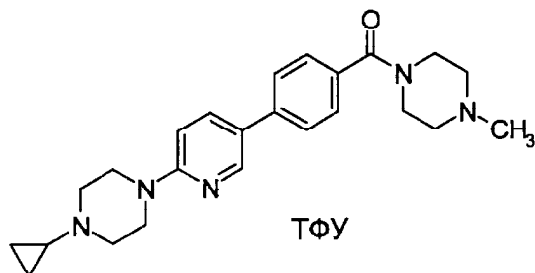
веществ 3-[6-(4-циклопентил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорид и 1-метилпиперазин.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.41-8.32 (m, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 4.62-4.21 (m, 2H), 4.01-3.35 (m, 11H), 3.25-3.05 (m, 2H), 3.05-2.78 (m, 3H), 2.52-2.12 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 4H), 1.98-1.51 (m, 6H).

ЖХВД (Методика В): $t_r = 4,29$ мин (96%).

Пример 144 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон, трифторацетат



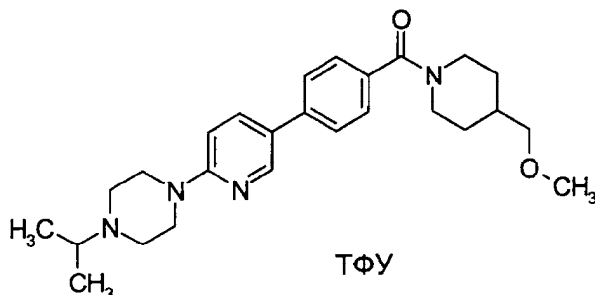
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 3-[6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорид и 1-метилпиперазин.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 5H), 3.78-3.31 (m, 9H), 3.09-3.30 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 4H), 0.92-1.14 (m, 4H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 4,43$ мин (96%).

Пример 145 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метоксиметилпиперазин-1-ил)-метанон, трифторацетат



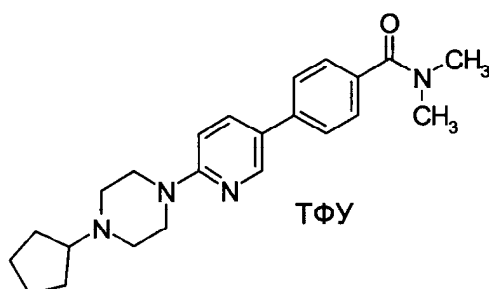
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 3-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойной кислоты гидрохлорид и 4-метоксиметил-пиперидина гидрохлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.45 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 4.72-4.45 (m, 2H), 4.22-3.35 (m, 8H), 3.32 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.21-2.95 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.42 (d, 6H), 1.41-1.15 (m, 2H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 4,34$ мин (97%).

Пример 146 (Общая методика К)

4-[6-(4-Циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 3-[6-(4-циклопентил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойную кислоту и диметиламин.

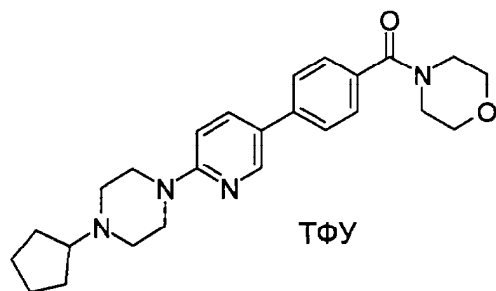
^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H) 7.68 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 4.75-4.50 (m, 2H), 3.85-3.45 (m, 4H), 3.25-3.17 (m, 3H), 3.15-3.02 (m, 6H), 2.33-2.15 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 4,83$ мин (97%).

Пример 147 (Общая методика К)

{4-[6-(4-Циклопентилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}морфолин-4-илметанон, трифторацетат

5



10

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 3-[6-(4-циклопентил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензойную кислоту и морфолин.

15

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 4.80-3.30 (m, 17H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.90-1.55 (m, 6H).

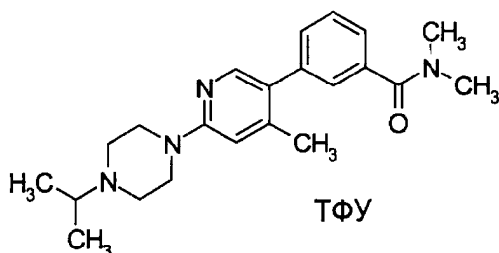
ЖХВД (Методика Г): $t_r = 4,77$ мин (96%).

20

Пример 148 (Общая методика К)

3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат

25



30

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 3-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-4-метил-пиридин-3-ил]-бензойную кислоту и диметиламина гидрохлорид.

35

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.81-3.35 (m, 9H), 3.12 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.42 (d, 6H).

40

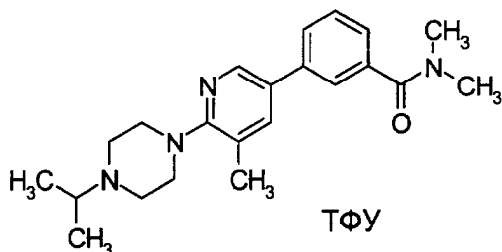
ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,95$ мин (97%).

Пример 149 (Общая методика К)

3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат

45

50



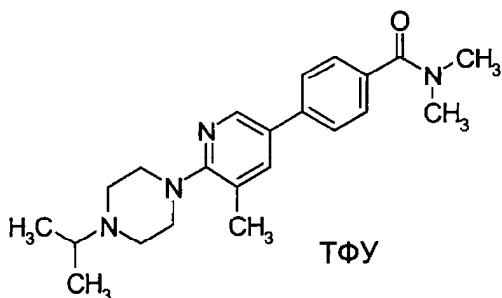
10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 3-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-5-метил-пиридин-3-ил]-бензойную кислоту и диметиламина гидрохлорид.

15 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 3H), 3.47-3.32 (m, 3H), 3.28-3.15 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 4,14$ мин (98%).

20 **Пример 150 (Общая методика К)**

25 4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



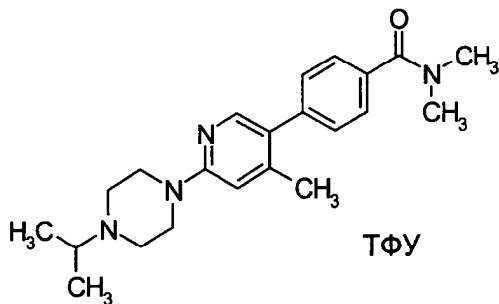
35 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-5-метил-пиридин-3-ил]-бензойную кислоту и диметиламина гидрохлорид.

40 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 3.91-3.72 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 3H), 3.47-3.32 (m, 3H), 3.21-3.09 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.43 (d, 6H).

45 ЖХВД (Методика Г): $t_r = 4,11$ мин (95%).

Пример 151 (Общая методика К)

50 4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



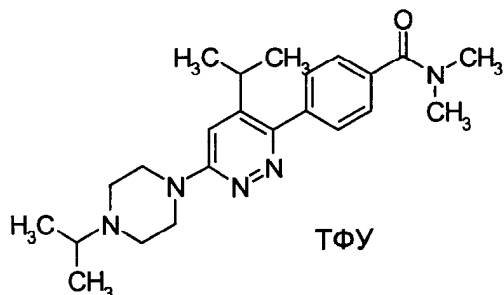
10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-4-метил-пиридин-3-ил]-бензойную

15 кислоту и диметиламина гидрохлорид.
 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.73-3.35 (m, 9H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.42 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,93$ мин (98%).

20 **Пример 152 (Общая методика К)**

4-[4-Изопропил-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



30 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 125, используя в качестве исходных веществ 4-[4-изопропил-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензойную

35 кислоту и диметиламина гидрохлорид.
 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (t, 4H), 4.90-3.31 (m, 9H), 3.15 (s, 3H), 3.08-3.05 (m, 4H), 1.44 (d, 6H), 1.27 (d, 6H).

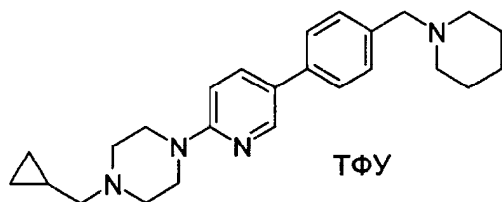
ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,46$ мин (99%).

45 **Пример 153 (Общая методика Л)**

1-Циклопропилметил-4-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин, трифторацетат

50

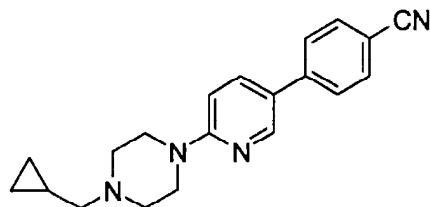
5



Стадия 1:

4-[6-(4-Циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензонитрил

10



15

1-Циклопропилметил-пиперазин (13 г, 94 ммоль) смешивали с 4-(6-хлор-пиридин-3-ил)-бензонитрилом (5 г, 23 ммоль). Смесь нагревали при 140°C в течение 1,5 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали путем колоночной хроматографии (EtOAc : петролейный эфир = 1:1) на силикагеле с получением 2,7 г (43%) 4-[6-(4-cylopropylmethyl-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензонитрила.

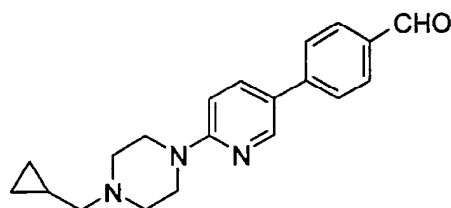
20

25

Стадия 2:

4-[6-(4-Циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензальдегид

30



35

К раствору 4-[6-(4-циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензонитрила (2,0 г, 6,3 ммоль), растворенного в ТГФ (40 мл), добавляли DIBAL-H (25 мл, 1 н.) при -40°C. Данную смесь перемешивали в течение 2 ч при -40°C, и затем при -40°C добавляли CH₃OH (15 мл), воду (100 мл) и 1 н. NaOH (15 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 x 50мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,7 г (51%) 4-[6-(4-циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензальдегида.

40

45

Стадия 3:

50

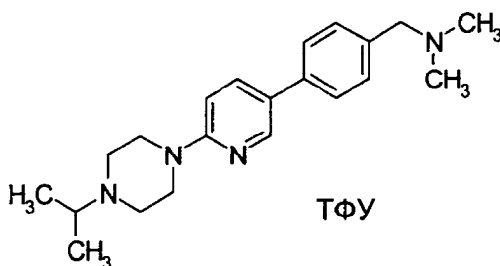
К раствору 4-[6-(4-циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензальдегида (1,7 г, 3,18 ммоль), растворенного в ТГФ (15 мл), добавляли воду (0,05 мл), пиперидин (0,33 г, 3,8 ммоль), уксусную кислоту (0,01 мл) и NaCNBH_3 (400 мг, 6,4 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали путем ЖХВД согласно Методике Е с получением 540 мг (26%) указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.28 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.56(d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 4H), 3.00 (d, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 1.77-1.42 (m, 5H), 1.29-1.25 (m, 1H), 1.00-0.95 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 2H), 0.26-0.24 (m, 2H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,76$ мин (96%).

Пример 154 (Общая методика Л)

{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}диметиламин, трифторацетат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензальдегид и диметиламина гидрохлорид.

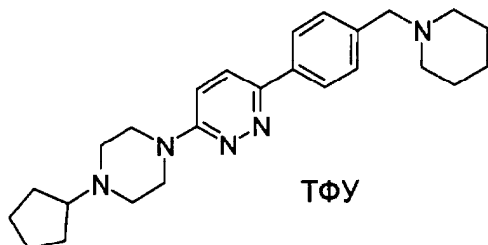
^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.30 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 5H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 1.26 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,69$ мин (98%).

Пример 155 (Общая методика Л)

3-(4-Циклопентилпиперазин-1-ил)-6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридазин, трифторацетат

5



10

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-циклопентил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензальдегид и пиперидин.

15

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.06 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.67 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.51-3.30 (m, 5H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 9H), 1.34-4.22 (m, 1H).

20

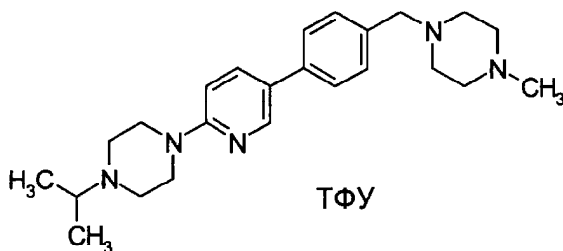
ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,69$ мин (86%).

Пример 156 (Общая методика Л)

25

1-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}-4-метилпиперазин, трифторацетат

30



35

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензальдегид и 1-метилпиперазин.

40

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.33 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 4.57-4.31 (m, 4H), 3.65-3.53 (m, 13H), 3.31-3.23 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.28 (d, 6H).

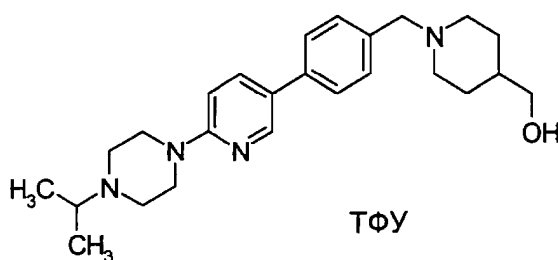
45

ЖХВД (Методика В): $t_r = 2,59$ мин (93%).

50

Пример 157 (Общая методика Л)

(1-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}пиперидин-4-ил)метанол, трифторацетат



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензальдегид и 4-гидроксиметилпиперидин.

20

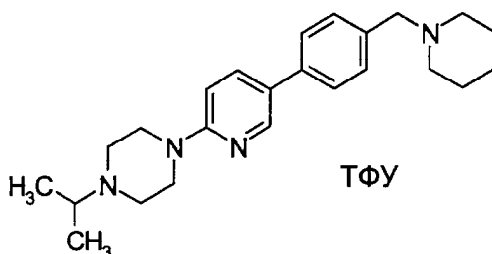
^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.32 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 4.34-4.29 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.62-3.22 (m, 11H), 2.94-2.86 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 8H).

ЖХВД (Методика В): $t_r = 2,82$ мин (97%).

Пример 158 (Общая методика Л)

25

1-Изопропил-4-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин, трифторацетат



40

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензальдегид и пиперидин.

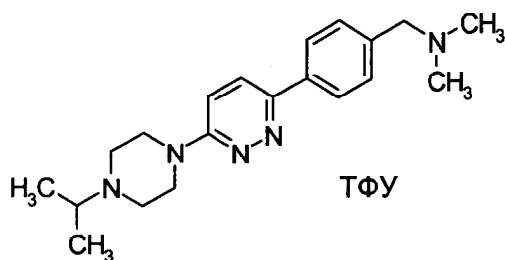
45

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.27 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 4H), 3.31-3.17 (m, 4H), 2.84-2.76 (m, 2H), 1.82-1.44 (m, 6H), 1.24 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 4,45$ мин (87%).

Пример 159 (Общая методика Л)

{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]бензил}диметиламин, трифторацетат



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензальдегид и диметиламина гидрохлорид.

20

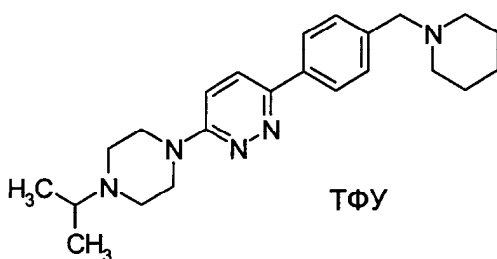
^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.13-8.06 (m, 3 H), 7.67-7.61 (m, 3 H), 4.38(s, 2 H), 3.89-3.32 (m, 6 H), 2.88 (s, 6 H), 1.41 (d, 6 H).

ЖХВД (Методика В): t_r = 3,79 мин (96%).

Пример 160 (Общая методика Л)

25

3-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридазин, трифторацетат



40

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензальдегид и пиперидин.

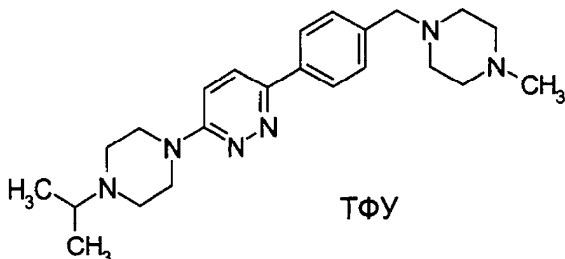
45

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.12-8.05 (m, 3H), 7.67-7.60 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 3.89-3.35 (m, 8H), 2.98 (t, 2H), 1.95-1.64 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.41 (d, 6H).

Пример 161 (Общая методика Л)

50

3-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-6-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]пиридазин, трифторацетат



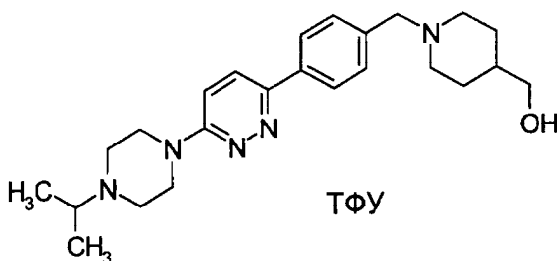
10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензальдегид и 1-метил-пиперазин.

15 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.19 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.78-3.32 (m, 10H), 3.19-3.02 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.95-1.64 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.41 (d, 6H).

ЖХВД (Методика В): $t_r = 3,74$ мин (97%).

20 **Пример 162 (Общая методика Л)**

25 (1-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]бензил}пиперидин-4-ил)метанол, трифторацетат



35 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензальдегид и 4-гидроксиметилпиперидин.

40 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.05-8.11 (m, 3 H), 7.58-7.67 (m, 3 H), 4.36 (s, 2 H), 3.78-3.38 (m, 10 H), 2.99-3.12 (m, 4 H), 1.46-2.05 (m, 5 H), 1.41 (d, 6 H).

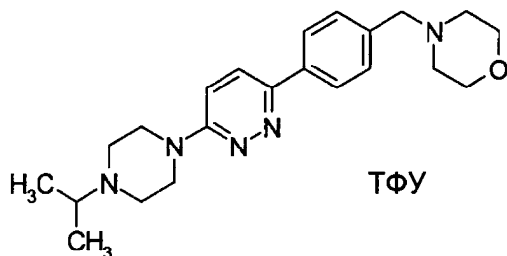
ЖХВД (Методика В): $t_r = 3,94$ мин (96%).

45 **Пример 163 (Общая методика Л)**

4-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]бензил}морфолин, трифторацетат

50

5



10

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензальдегид и морфолин.

15

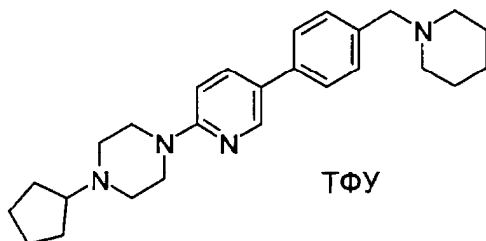
^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.12-8.06 (m, 3 H), 7.70-7.59 (m, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 4.33-3.23 (m, 14 H), 1.41 (d, 6 H).

Пример 164 (Общая методика Л)

20

1-Циклопентил-4-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин, трифторацетат

25



30

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-циклопентил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензальдегид и пиперидин.

35

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.26-8.22 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.27 (d, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.55-3.42 (m, 3H), 3.36 (d, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.85-1.51 (m, 11H), 1.41-1.30 (m, 1H).

40

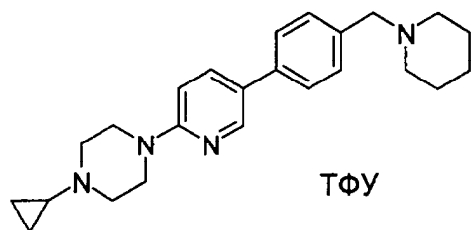
ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,43$ мин (98%).

Пример 165 (Общая методика Л)

45

1-Циклопропил-4-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин, трифторацетат

50



10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50

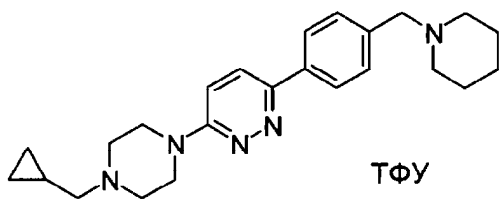
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридин-3-ил]-бензальдегид и пиперидин.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.18-3.72 (m, 4H), 3.65-3.35 (m, 6H), 3.08-2.82 (m, 3H), 1.99-1.62 (m, 5H), 1.39-1.61 (m, 1H), 1.05-1.15 (m, 2H), 1.05-0.89 (m, 2H).

ЖХВД (Методика В): $t_r = 4,43$ мин (99%).

Пример 166 (Общая методика Л)

3-(4-Циклопропилметилпиперазин-1-ил)-6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридазин, трифторацетат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензальдегид и пиперидин.

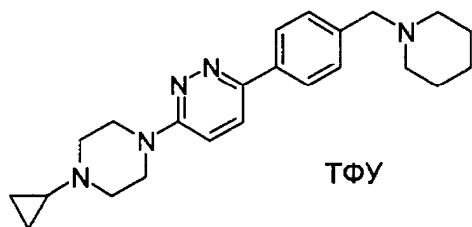
^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H), 8.08 (d, 2H) 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 4.89-2.85 (m, 12H), 3.22-2.92 (m, 4H), 2.05-1.89 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 3H), 1.65-1.45 (m, 1H), 1.25-1.06 (m, 1H), 0.83-0.78 (m, 2H), 0.52-0.40 (m, 2H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,04$ мин (98%).

Пример 167 (Общая методика Л)

3-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-6-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридазин, трифторацетат

5



ТФУ

10

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензальдегид и пиперидин.

15

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 12.00 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.81 (d, 1H) 7.62 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.25-4.00 (m, 4H), 3.65-3.40 (m, 5H), 2.85-2.40 (m, 6H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.52-1.31 (m, 2H), 0.91 (d, 2H).

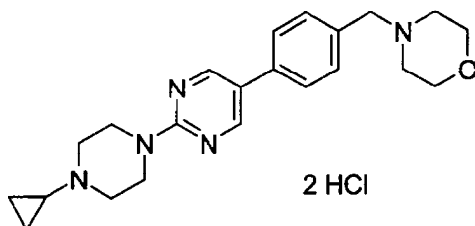
ЖХВД (Методика Г): $t_r = 4,01$ мин (96%).

20

Пример 168 (Общая методика Л)

4-{4-[2-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензил}морфолин, дигидрохлорид

25



2 HCl

30

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 153, используя в качестве исходных веществ 4-[2-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиримидин-5-ил]-бензальдегид и морфолин.

35

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11.6 (уширенный s, 1H), 11.3 (уширенный s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.81-7.71 (m, 4H), 4.82-4.69 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.00-3.77 (m, 4H), 3.61-3.42 (m, 4H), 3.34-3.00 (m, 6H), 2.92-2.79 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.86-0.77 (m, 2H).

40

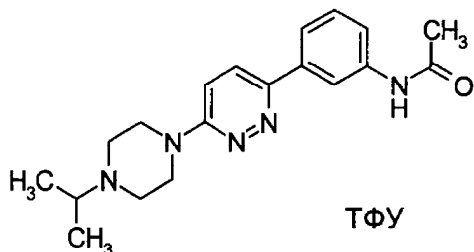
ЖХВД (Методика Rx): $t_r = 3,88$ мин (98%).

45

Пример 169 (Общая методика М)

N-{3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}ацетамид, трифторацетат

50



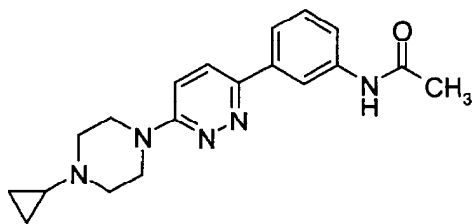
10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 170, используя в качестве исходных веществ 3-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фениламин и ацетилхлорид.

15 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.08 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.62 (t, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 4.60 (d, 2H), 3.61-3.50 (m, 3H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.28 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,28$ мин (96%).

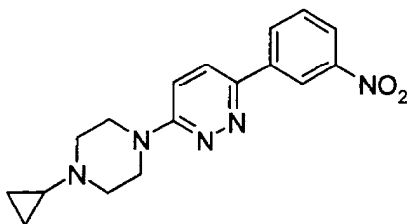
20 **Пример 170 (Общая методика М)**

N-{3-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}ацетамид



Стадия 1:

3-(4-Циклопропил-пиперазин-1-ил)-6-(3-нитро-фенил)-пиридазин



45 К раствору 3-хлор-6-(3-нитро-фенил)-пиридазина (10,0 г, 424 ммоль) в *n*-BuOH (150 мл) добавляли 1-циклопропил-пиперазин (8,55 г, 678 ммоль) и NH_4Cl (2,27 г, 424 ммоль), и данную смесь перемешивали в течение 48 ч при 80°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой. После подщелачивания аммиаком смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт

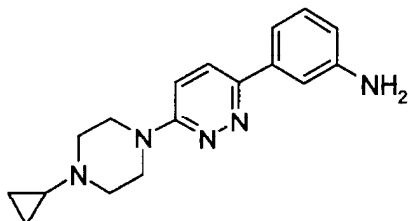
50

сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 7,2 г неочищенного 3-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-6-(3-нитро-фенил)-пиридазина.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8.85 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89-7.66 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.69-3.65 (m, 4H), 2.80-2.76 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 1H), 0.54-0.38 (m, 4H).

Стадия 2:

3-[6-(4-Циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фениламин



Раствор 3-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-6-(3-нитро-фенил)-пиридазина (3,60 г, 11 ммоль) в этаноле (18 мл) добавляли к воде (30 мл) и измельченному Fe (1,86 г, 33 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Полученную смесь фильтровали, и фильтрат экстрагировали CH_2Cl_2 . Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 2,32 г (71%) 3-[6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фениламина.

Стадия 3:

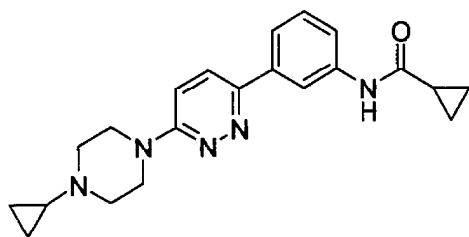
К раствору 3-[6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фениламина (400 мг, 1,36 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) добавляли триэтиламин (275 мг, 2,72 ммоль). Затем по каплям добавляли ацетилхлорид (171 мг, 2,18 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию останавливали водой (15 мл), и фазы разделяли. Органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который перекристаллизовывали из MeOH. В результате получали 201 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.69-3.65 (m, 4H), 2.80-2.76 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.74-1.71 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 4H).

ЖХВД (Методика Г): t_r = 2,82 мин (95%).

Пример 171 (Общая методика М)

Циклопропанкарбоновой кислоты {3-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}амид



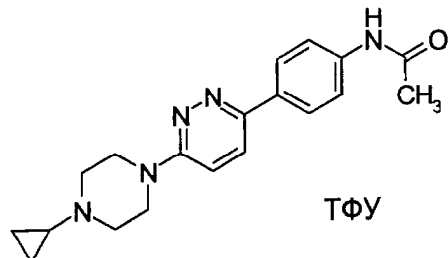
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 170, используя в качестве исходных веществ 3-[6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фениламин и циклопропанкарбонилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.08 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.69-3.65 (m, 4H), 2.80-2.77 (m, 4H), 1.79-1.71 (m, 2H), 0.97-0.94 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.55-0.49 (m, 4H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,18$ мин (97%).

Пример 172 (Общая методика М)

N-{4-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}ацетамид, трифторацетат



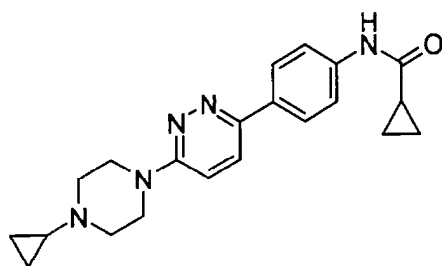
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 170, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фениламин и ацетилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.31 (d, 1H), 7.96-7.88 (m, 3H), 7.81 (d, 2H), 4.20-3.95 (m, 4H), 3.70-3.58 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.14-0.96 (m, 4H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,74$ мин (98%).

Пример 173 (Общая методика М)

Циклопропанкарбоновой кислоты {4-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}амид



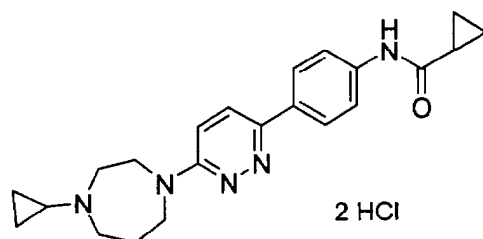
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 170, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фениламин и циклопропанкарбонилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 3.57-3.54 (m, 4H), 2.64-2.62 (m, 4H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 1H), 0.78 (d, 4H), 0.43-0.41 (m, 2H), 0.35-0.30 (m, 2H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,52$ мин (93%).

Пример 174 (Общая методика М)

Циклопропанкарбоновой кислоты {4-[6-(4-циклопропилпергидро-1,4-дiazепин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}амид, дигидрохлорид



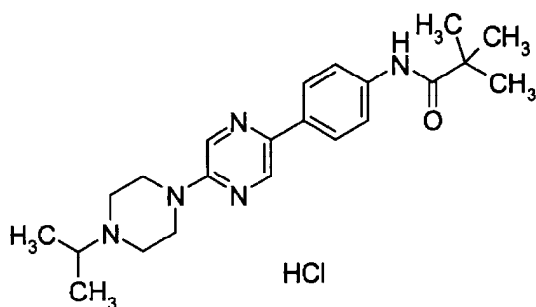
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 176, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-Изопропил-пергидро-1,4-дiazепин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фениламин и циклопропанкарбоновую кислоту.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.44 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 4.22 (уширенный m, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.71 (уширенный m, 4H), 3.30 (m, 1H), 2.48 (уширенный m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.00 (m, 4H), 0.91 (m, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 378$; $t_r = 0,96$ мин.

Пример 175 (Общая методика М)

N-[4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]-2,2-диметилпропионамид, гидрохлорид



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 176, используя в качестве исходных веществ 4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фениламин и *трет*-бутилкарбоновую кислоту.

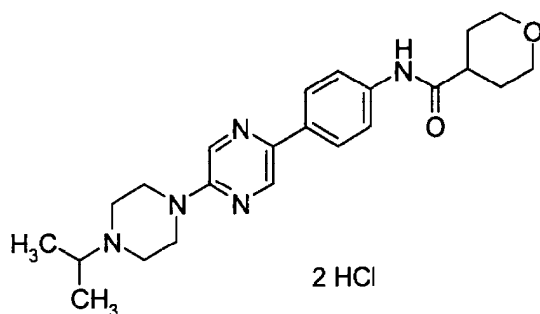
20

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 382$; $t_r = 1,23$ мин.

Пример 176 (Общая методика М)

25

Тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]амид, дигидрохлорид



40

Смесь тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (0,313 г, 2,19 ммоль), НОВт (0,368 г, 2,40 ммоль), EDAC (0,46 г, 2,40 ммоль) и ТЕА (0,243 г, 2,40 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли раствор 4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фениламина (0,65 г, 2,19 ммоль) в ДМФА (5 мл). Дополнительно реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь очищали путем препаративной ЖХВД согласно Методике Б с получением 240 мг ТФУ-соли. Данную ТФУ-соль растворяли в MeOH, и добавляли HCl в диэтиловом эфире. После выпаривания летучих компонентов под вакуумом получали 186 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

45

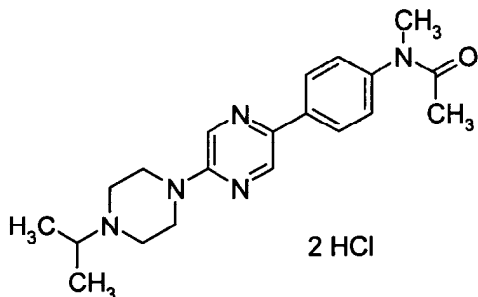
50

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.55-4.45 (m, 2H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 5H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.30 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 410$; $t_r = 1,037$ мин.

Пример 177 (Общая методика М)

N-[4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]-*N*-метилацетамид, дигидрохлорид



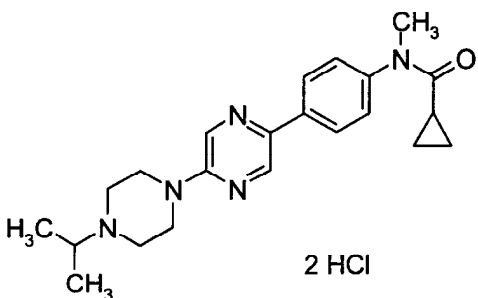
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 170, используя в качестве исходных веществ *N*-[4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]-*N*-метиламин и ангидрид уксусной кислоты.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.80-4.72 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 5H), 3.40-3.28 (m, 5H), 1.95 (уширенный s, 3H), 1.45 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 354$; $t_r = 1,27$ мин.

Пример 178 (Общая методика М)

Циклопропанкарбоновой кислоты [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]метиламид, дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 176, используя в качестве исходных

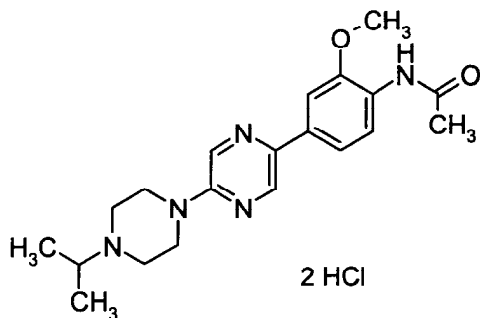
веществ *N*-[4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]-*N*-метиламин и циклопропанкарбовую кислоту.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.80-4.70 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 5H), 3.40-3.25 (m, 5H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.45 (d, 6H), 0.95 (m, 2H), 0.72 (m, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 380; t_r = 1,10 мин.

Пример 179 (Общая методика М)

N-[4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)-2-метоксифенил]ацетамид, дигидрохлорид



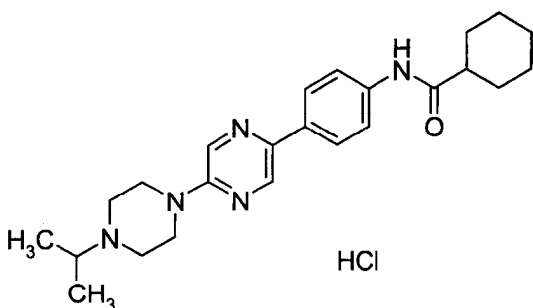
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 170, используя в качестве исходных веществ 4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)-2-метоксифениламин и ангидрид уксусной кислоты.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.72-4.65 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.68-3.58 (m, 3H), 3.40-3.22 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.45 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): M+1 = 370; t_r = 1,004 мин.

Пример 180 (Общая методика М)

Циклогексанкарбовой кислоты [4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]амид, гидрохлорид

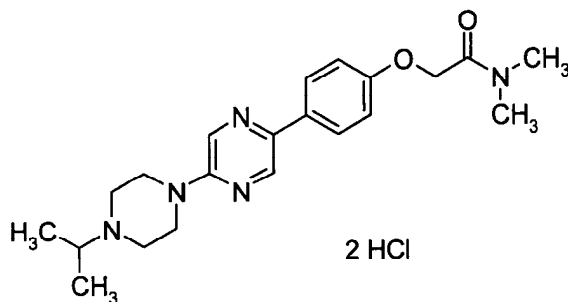


Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 176, используя в качестве исходных веществ циклогексилкарбоновую кислоту и 4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фениламин.

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 408$; $t_r = 1,34$ мин.

Пример 181 (Общая методика Н)

2-[4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенокси]-*N,N*-диметилацетамид, дигидрохлорид



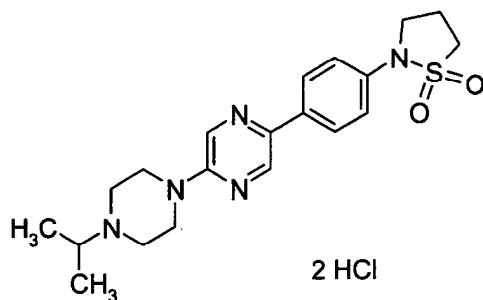
4-(4-Изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенол (0,15 г, 0,404 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 5 мл. Медленно добавляли NaH (0,039 г, 1,62 ммоль), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли хлор-*N,N*-диметилацетамид (0,147 г, 1,21 ммоль), и реакционную смесь нагревали в течение 2,5 ч при 130°C в микроволновой печи. Реакционную смесь упаривали под вакуумом, и остаток повторно растворяли в смеси ДХМ и воды. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ (2 x 25 мл). Объединенные органические экстракты упаривали, повторно растворяли в MeOH и очищали путем препаративн ЖХВД в соответствии с Методикой Б. В результате получали масло, которое обрабатывали HCl в диэтиловом эфире с получением твердого вещества. После перекристаллизации из смеси ацетона и MeOH получали 75 мг (41%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.2-3.5 (m, 6H), 3.1 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.45 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 384$; $t_r = 0,995$ мин.

Пример 182 (Общая методика О)

5'-[4-(1,1-Диоксоизотиазолидин-2-ил)фенил]-4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиразинил, дигидрохлорид



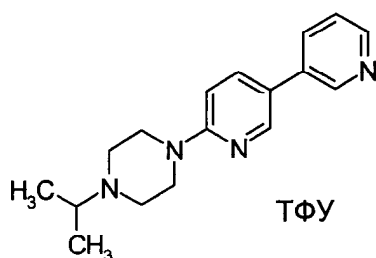
Смесь 4-(4-изопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фениламина (0,34 г, 1,14 ммоль), 3-хлор-1-пропансульфонила хлорида (0,20 г, 1,14 ммоль) и TEA (0,12 г, 1,14 ммоль) в ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли NaN (0,055 г, 2,29 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 5 ч. Реакционную смесь переносили во флакон для микроволновой обработки (20 мл) и нагревали в течение 1000 с при 80°C в микроволновой печи. Реакционную смесь упаривали под вакуумом и повторно растворяли в смеси ДХМ и воды. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ (2 x 25 мл). Объединенные органические экстракты упаривали под вакуумом, повторно растворяли в MeOH и очищали путем препаративной ЖХВД в соответствии с Методикой Б. В результате получали 220 мг твердого вещества, которое повторно растворяли в MeOH и обрабатывали HCl в диэтиловом эфире. Летучие компоненты выпаривали с получением 126 мг (22%) указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 4.75 (d, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.65 (m, 7H), 3.5 (t, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.45 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 402$; $t_r = 1,114$ мин.

Пример 183 (Общая методика А)

6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-[3,3']бипиридинил, трифторацетат



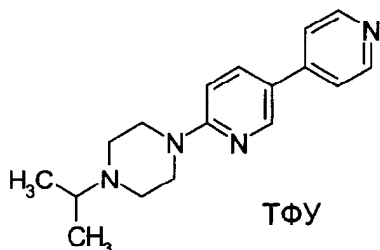
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 1-изопропилпиперазин и 6-хлор-[3,3']бипиридинил.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1.25 (d, 6 H), 2.19 (t, 2 H), 3.40-3.59 (m, 5 H), 4.37 (d, 2 H), 7.26 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.71-8.64 (m, 2H), 8.93 (s, 1H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,51$ мин (98%).

Пример 184 (Общая методика А)

6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-[3,4']бипиридинил, трифторацетат



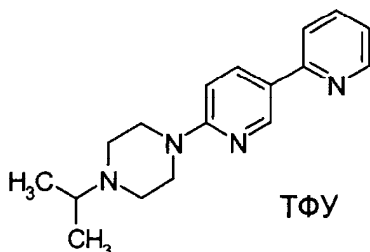
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 1-изопропилпиперазин и 6-хлор-[3,4']бипиридинил.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 1.09 (d, 6H), 3.15 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.56-3.46 (m, 3H), 4.57 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 8.16 (dd, 3H), 8.58 (d, 3H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,53$ мин (99%).

Пример 185 (Общая методика А)

6'-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-[2,3']бипиридинил, трифторацетат



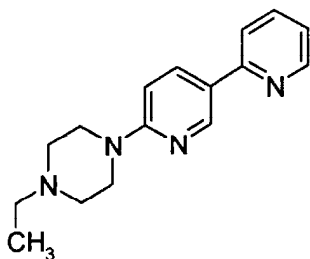
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 1-изопропилпиперазин и 6'-хлор-[2,3']бипиридинил.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.75-8.63 (m, 2H), 8.58-8.47 (m, 1H), 8.28-15 (m, 2H), 7.87 (t, $J=6.3, 7.2$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 4.61 (d, $J=14.1$ Гц, 2H), 3.75-3.52 (m, 3H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.20-3.43 (m, 2H), 1.39 (d, $J=6.9$ Гц, 6H).

ЖХВД (Методика В): $t_r = 2,45$ мин (97%).

Пример 186 (Общая методика А)

6'-(4-Этилпиперазин-1-ил)-[2,3']бипиридинил



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 1-этилпиперазин и 6'-хлор-[2,3']бипиридинил.

15

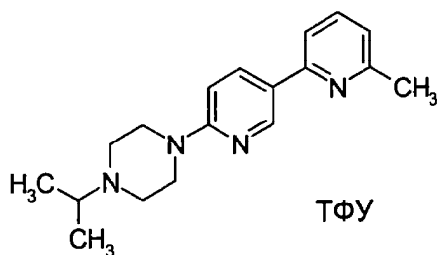
^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.70 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.54 (d, $J=4.2$ Гц, 1H), 8.13 (dd, $J=9.0, 2.7$ Гц, 1H), 7.90-7.70 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 1H), 6.92 (d, $J=9$ Гц, 1H), 3.66 (t, $J=5.1$ Гц, 4H), 2.63 (t, $J=5.1$ Гц, 4H), 2.52 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.16 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

20

ЖХВД (Методика В): $t_r = 2,23$ мин (97%).

Пример 187 (Общая методика А)

6'-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-6-метил-[2,3']бипиридинил, трифторацетат



Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 1-изопропил-пиперазин и 6'-хлор-6-метил-[2,3']бипиридинил.

35

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.44 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.25 (d, 6H).

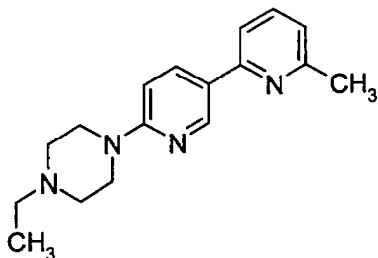
40

ЖХВД (Методика В): $t_r = 2,70$ мин (100%).

Пример 188 (Общая методика А)

6'-(4-Этилпиперазин-1-ил)-6-метил-[2,3']бипиридинил

50



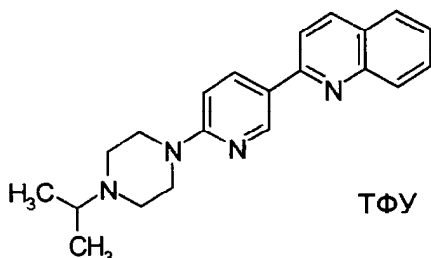
10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 1-этил-пиперазин и 6'-хлор-6-метил-[2,3']бипиридинил.

15 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.66 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.63 (d, 4H), 2.65-2.40 (m, 9H), 1.15 (t, 3H).

ЖХВД (Методика В): $t_r = 2,42$ мин (98%).

20 Пример 189 (Общая методика А)

2-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]хинолин, трифторацетат



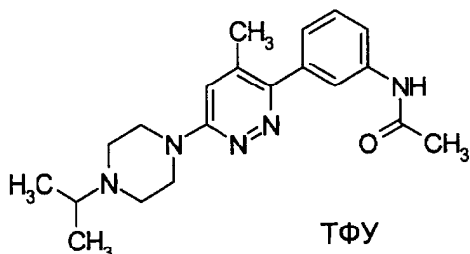
30 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 2-(6-хлор-пиридин-3-ил)-хинолин и 1-изопропил-пиперазин.

35 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.40-8.25 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.80-7.60 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.67 (t, 4H), 2.80-2.65 (m, 5H), 1.13 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,40$ мин (97%).

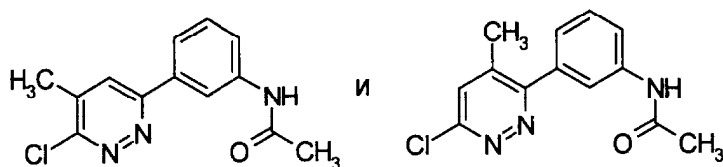
40 Пример 190 (Общая методика А)

N-{3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридазин-3-ил]фенил}ацетамид, трифторацетат



Стадия 1:

10 *N*-[3-(6-Хлор-5-метил-пиридазин-3-ил)-фенил]-ацетамид и *N*-[3-(6-хлор-4-метил-пиридазин-3-ил)фенил]ацетамид



20 Раствор 3-ацетамидофенилборной кислоты (6,6 г, 37 ммоль), 3,6-дихлор-4-метил-пиридазина (5 г, 31 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (3,5 г, 3 ммоль) в ДМФА (180 мл, дегазир) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли карбонат натрия (12,3 г в 45 мл воды, дегазированный). Данную смесь нагревали при перемешивании при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали, и
25 фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл), промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = 1:1) с получением 3 г (38%) смеси *N*-[3-(6-хлор-5-метил-пиридазин-3-ил)-фенил]-ацетамида и *N*-[3-(6-хлор-4-метил-пиридазин-3-ил)-
30 фенил]-ацетамида, которую непосредственно использовали на следующей стадии.

35 Стадия 2:

36 Смесь изомеров (1,5 г, 5,9 ммоль), полученных на предыдущей стадии, и 1-изопропил-пиперазина (3,7 г, 28,5 ммоль) нагревали при 200°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли
40 дихлорметаном (30 мл). Смесь промывали рассолом, сушили (сульфатом натрия) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ЖХВД согласно Методике Е с получением 358 мг (11%) *N*-[3-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-4-метил-пиридазин-3-ил]-фенил]-ацетамида и 195 мг (6%)
45 *N*-[3-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-5-метил-пиридазин-3-ил]-фенил]-ацетамида в виде солей ТФУ.

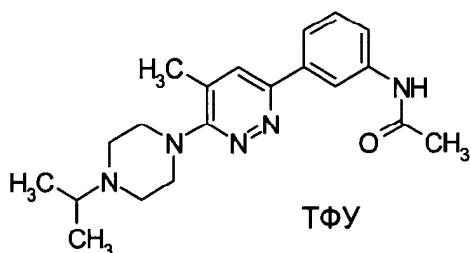
N-{3-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-4-метил-пиридазин-3-ил]-фенил}-ацетамид, трифторацетат:

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 1H), 4.61 (dd, 2H), 3.72-3.56 (m, 3H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.37 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): t_r = 2,85 мин (96%).

Пример 191 (Общая методика А)

N-{3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридазин-3-ил]фенил}ацетамид, трифторацетат



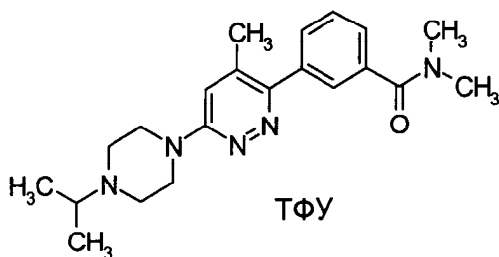
Указанное в заголовке соединение получали таким образом, как описано в Примере 195.

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 8.23 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.68-7.55 (m, 3H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.70-3.54 (m, 3H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): t_r = 3,30 мин (97%).

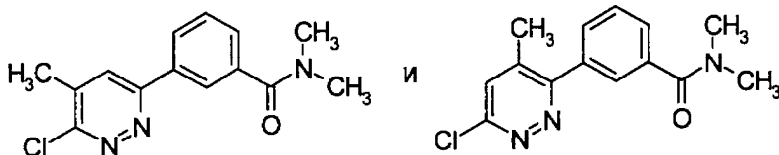
Пример 192 (Общая методика А)

3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридазин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



Стадия 1:

3-(6-Хлор-5-метил-пиридазин-3-ил)-*N,N*-диметил-бензамид и 3-(6-хлор-4-метил-пиридазин-3-ил)-*N,N*-диметил-бензамид



5
10
15
20
25

Раствор *N,N*-диметилбензамид-3-борной кислоты (7 г, 36,5 ммоль), 3,6-дихлор-4-метил-пиридазина (5 г, 30,5 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,7 г, 1,5 ммоль) в ДМФА (180 мл, дегазированный) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли карбонат натрия (12,1 г в 45 мл воды, дегазированный), и данную смесь нагревали при перемешивании при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл), промывали рассолом, сушили (сульфатом натрия) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = 1:1). В результате получали 2,8 г (32%) смеси 3-(6-хлор-5-метил-пиридазин-3-ил)-*N,N*-диметил-бензамида и 3-(6-хлор-4-метил-пиридазин-3-ил)-*N,N*-диметил-бензамида, которую непосредственно использовали на следующей стадии.

25 Стадия 2:

30
35
40

Смесь изомеров (1,5 г, 5,9 ммоль), полученных на предыдущей стадии, и 1-изопропил-пиперазина (3,7 г, 28,5 ммоль) нагревали при 200°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном (30 мл). Смесь промывали рассолом, сушили (сульфатом натрия) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ЖХВД согласно Методике Е с получением 185 мг (6%) 3-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-4-метил-пиридазин-3-ил]-*N,N*-диметил-бензамида и 373 мг (12%) 3-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-5-метил-пиридазин-3-ил]-*N,N*-диметил-бензамида в виде солей ТФУ.

40
45

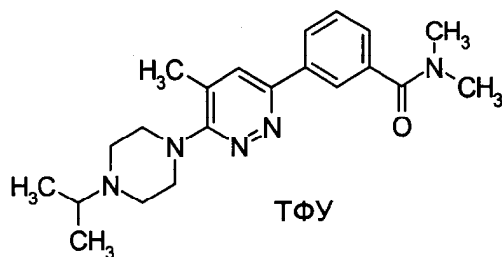
3-[6-(4-Изопропил-пиперазин-1-ил)-4-метил-пиридазин-3-ил]-*N,N*-диметил-бензамид, трифторацетат:

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7.83 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.29 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): t_r = 3,02 мин (99%).

50 Пример 193 (Общая методика А)

3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридазин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



Указанное в заголовке соединение получали таким образом, как описано в Примере 197.

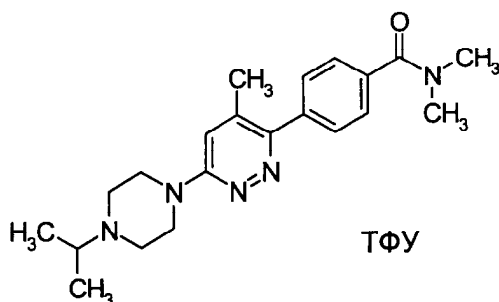
15 ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 4.02 (d, 2H), 3.63-3.48 (m, 3H), 3.48-3.27 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.31 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,49$ мин (98%).

20

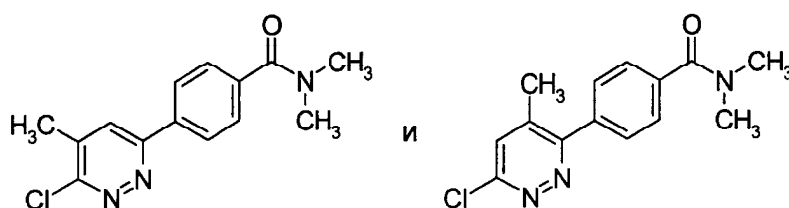
Пример 194 (Общая методика А)

25 4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридазин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



Стадия 1:

4-(6-Хлор-5-метил-пиридазин-3-ил)-*N,N*-диметил-бензамид и 4-(6-хлор-4-метил-пиридазин-3-ил)-*N,N*-диметил-бензамид.



45 Раствор *N,N*-диметилбензамид-4-борной кислоты (7 г, 36,5 ммоль), 3,6-дихлор-4-метил-пиридазина (5 г, 31 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,7 г, 1,5 ммоль) в ДМФА (180 мл, дегазированный) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли карбонат натрия (12,3 г в 45 мл воды, дегазированный), и

50

данную смесь нагревали при перемешивании при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл), промывали рассолом, сушили (сульфатом натрия) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = 1:1). В результате получали 2,5 г (28%) смеси 4-(6-хлор-5-метил-пиридазин-3-ил)-*N,N*-диметил-бензамида и 4-(6-хлор-4-метил-пиридазин-3-ил)-*N,N*-диметил-бензамида, которую непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2:

Смесь изомеров (1,5 г, 5,9 ммоль), полученных на предыдущей стадии, и 1-изопропил-пиперазина (3,7 г, 28,5 ммоль) нагревали при 200°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном (30 мл). Смесь промывали рассолом, сушили (сульфатом натрия) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ЖХВД согласно Методике Е с получением 256 мг (8%) 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-4-метил-пиридазин-3-ил]-*N,N*-диметил-бензамида и 278 мг (9%) 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-5-метил-пиридазин-3-ил]-*N,N*-диметил-бензамида в виде солей ТФУ.

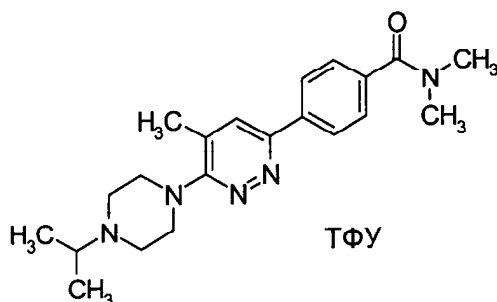
4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-4-метил-пиридазин-3-ил]-*N,N*-диметил-бензамид:

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7.76 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 4H), 4.70-3.35 (m, 9H), 3.13 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.42 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): t_r = 2,89 мин (92%).

Пример 195 (Общая методика А)

4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридазин-3-ил]-*N,N*-диметилбензамид, трифторацетат



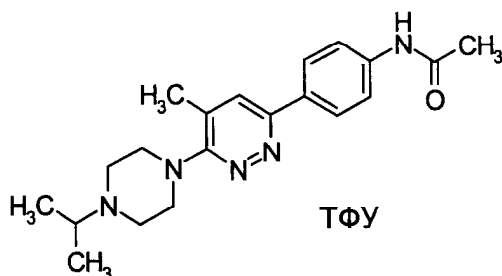
Указанное в заголовке соединение получали таким образом, как описано в Примере 194.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.55-3.32 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.43 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,38$ мин (91%).

Пример 196 (Общая методика А)

N-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридазин-3-ил]фенил}ацетамид, трифторацетат



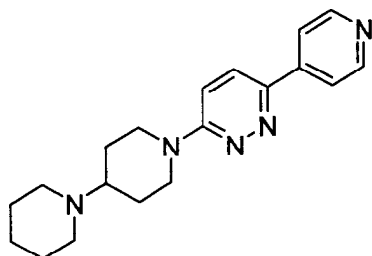
Указанное в заголовке соединение получали таким образом, как описано в Примере 72.

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (dd, 2H), 7.78 (d, 2H), 4.02-3.85 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 3H), 3.50-3.32 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,26$ мин (94%).

Пример 197 (Общая методика А)

1'-(6-Пиридин-4-ил-пиридазин-3-ил)-[1,4']бипиперидинил



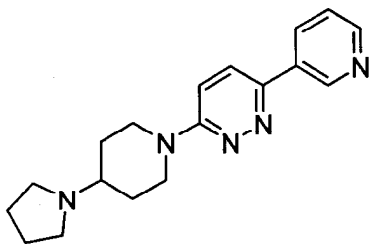
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-пиридин-4-ил-пиридазин и 4-пиперидинопиперидин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8.67 (dd, 2H), 8.04 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (m, 4H), 1.82 (d, 2H), 1.48 (m, 6H) 1.38 (m, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 324$; $t_r = 0,54$ мин.

Пример 198 (Общая методика А)

3-(Пиридин-3-ил)-6-[(4-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]пиридазин



15

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(пиридин-3-ил)-пиридазин и 4-(1-пирролидинил)пиперидин.

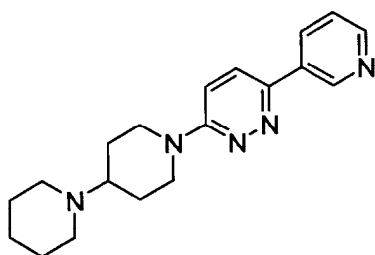
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.22 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.39 (dt, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.34 (dt, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.33 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.44 (m, 2H).

20

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 310$; $t_r = 0,38$ мин.

Пример 199 (Общая методика А)

1'-(6-Пиридин-3-ил-пиридазин-3-ил)-[1,4']бипиперидинил



35

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(пиридин-3-ил)-пиридазин и 4-пиперидинопиперидин.

40

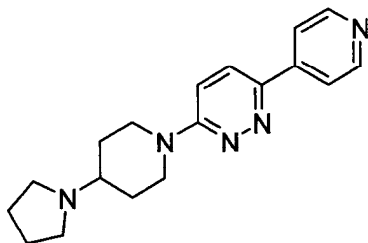
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.47 (d, 1H), 9.11 (dt, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.15 (q, 1H), 7.94 (d, 1H), 4.66(d, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.58 (d, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.38 (d, 2H), 1.80-2.00 (m, 7H), 1.54 (m, 1H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 324$; $t_r = 0,55$ мин.

Пример 200 (Общая методика А)

3-(Пиридин-4-ил)-6-[(4-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]пиридазин

50



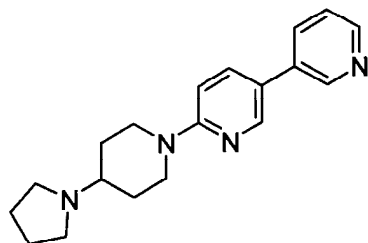
10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(пиридин-4-ил)-пиридазин и 4-(1-пирролидинил)пиперидин.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.69 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.07 (d, 2H), 1.83 (s, 4H), 1.67 (m, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 310$; $t_r = 0,46$ мин.

20 **Пример 201** (Общая методика А)

4-Пирролидин-1-ил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2';5',3'']терпиридин



30 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 6-хлор-[3,3']бипиридинил и 4-(1-пирролидинил)пиперидин.

35 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.74 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.03 (dt, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (q, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.40 (d, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.67 (t, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.05 (d, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.51(m, 2H).

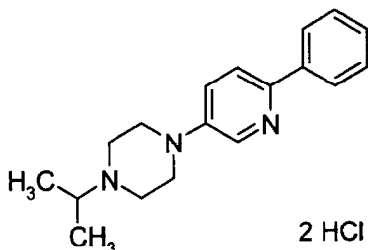
40 ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 309$; $t_r = 0,28$ мин.

Пример 202 (Общая методика А)

1-Изопропил-4-(6-фенилпиридин-3-ил)пиперазин, дигидрохлорид

45

50



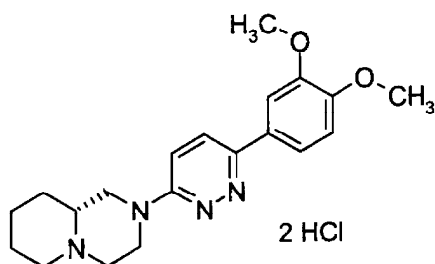
10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 5-бром-2-фенилпиридин и 1-изопропилпиперазин.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.41 (m, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 3H), 4.3-4.1 (m, 2H), 3.75-3.55 (m, 3H), 3.50-3.30 (m, 4H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Гц, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 282$; $t_r = 0,76$ мин.

20 **Пример 203 (Общая методика А)**

(*R*)-2-[6-(3,4-Диметоксифенил)пиридазин-3-ил]октагидропиридо[1,2-а]пиперазин, дигидрохлорид



30 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 1, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(3,4-диметокси-фенил)-пиридазин и (*R*)-октагидро-пиридо[1,2-а]пиперазина дигидрохлорид.

35 ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.55 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 4.73-4.58 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.72-3.52 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 3H), 1.81-1.63 (m, 2H).

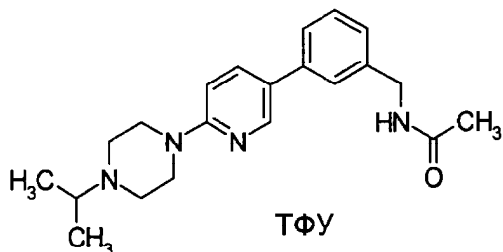
40 ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 355$; $t_r = 0,955$ мин.

45 **Пример 204 (Общая методика Б)**

N-{3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}ацетамид, трифторацетат

50

5



10

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 39, используя в качестве исходных веществ 3-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензиламин и ацетилхлорид.

15

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.27 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 5H), 4.32-4.28 (d, 4H), 3.64-3.53 (m, 5H), 3.25 (t, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.27 (d, 6H).

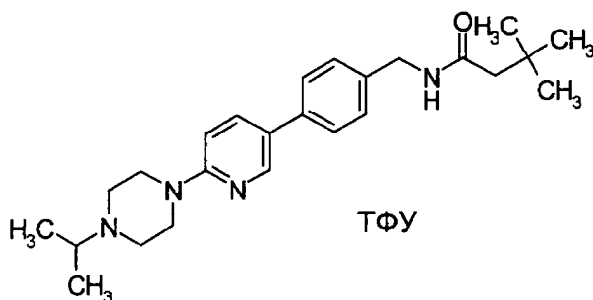
ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,40$ мин (97%).

20

Пример 205 (Общая методика Б)

N-(4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил)-3,3-диметилбутирамид, трифторацетат

25



30

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 39, используя в качестве исходных веществ 4-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензиламин и 3,3-диметилбутирилхлорид.

35

40

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8.29 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 4.40-4.25 (m, 4H), 3.70-3.48 (m, 5H), 3.34-3.15 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.28 (dd, 6H), 0.86 (s, 9H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,38$ мин (97%).

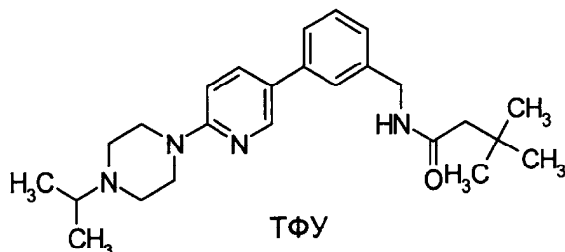
45

Пример 206 (Общая методика Б)

N-(3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил)-3,3-диметилбутирамид, трифторацетат

50

5



10

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 39, используя в качестве исходных веществ 3-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил]бензиламин и 3,3-диметилбутирилхлорид.

15

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.27 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.46-7.28 (m, 5H), 4.32-4.28 (d, 4H), 3.64-3.53 (m, 5H), 3.25 (t, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.27 (d, 6H), 0.85 (s, 9H).

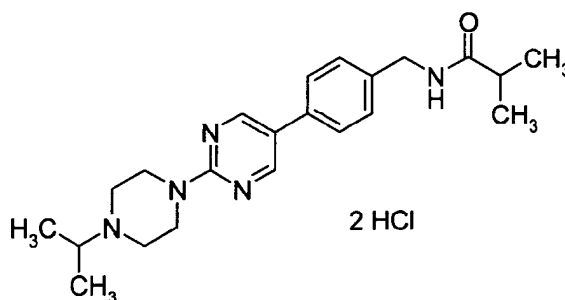
ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,39$ мин (90%).

20

Пример 207 (Общая методика Б)

N-{4-[2-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензил}изобутираמיד, дигидрохлорид

25



30

35

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 39, используя в качестве исходного вещества 4-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензонитрил.

Т. пл. = 287-289°C.

40

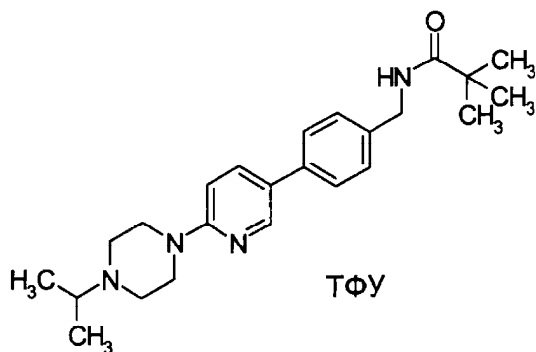
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13.06 (уширенный s, 1H), 8.68 (s, 2H), 7.47-7.38 (m, 4H), 6.07 (уширенный s, 1H), 5.12 (d, 2H), 4.52-4.47 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.11-2.76 (m, 2H), 2.52-2.38 (m, 1H), 1.49 (d, 6H), 1.21 (d, 6H).

45

Пример 208 (Общая методика Б)

N-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил]бензил}-2,2-диметилпропионамид, трифторацетат

50



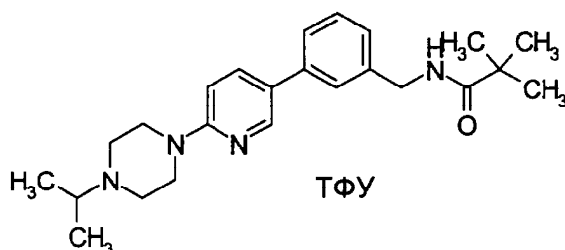
15 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 39, используя в качестве исходных веществ 4-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензиламин и 2,2-диметилпропионилхлорид.

20 ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8.29 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 4.45-4.25 (m, 4H), 3.65-3.45 (m, 5H), 3.34-3.15 (m, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.07 (s, 9H).

20 ЖХВД (Методика Г): $t_r = 2,84$ мин (98%).

Пример 209 (Общая методика Б)

25 *N*-{3-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}-2,2-диметилпропионамид, трифторацетат



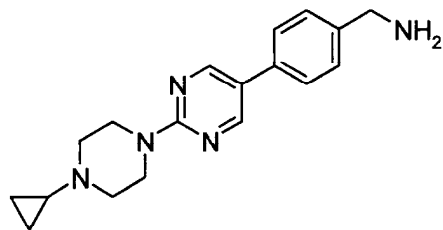
35 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 39, используя в качестве исходных веществ 3-(6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)бензиламин и 2,2-диметилпропионилхлорид.

40 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.41 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.43-7.27 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 3.78-3.62 (m, 4H), 2.90-2.65 (m, 5H), 1.17-1.10 (m, 15H).

45 ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,10$ мин (98%).

Пример 210 (Общая методика Б)

50 4-[2-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензиламин



10 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 39, используя в качестве исходного вещества 4-[2-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиримидин-5-ил]-бензонитрил.

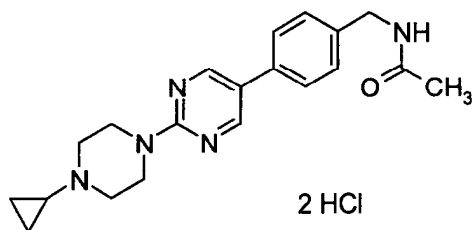
Т. пл. = 150-152°C.

15 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.55 (s, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.86-3.83 (m, 4H), 2.72-2.68 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.5 (уширенный s, 2H), 0.52-0.46 (m, 4H).

ЖХВД (Методика Rx): t_r = 3,29 мин (99%).

20 **Пример 211 (Общая методика Б)**

N-{4-[2-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бензил}ацетамид, дигидрохлорид



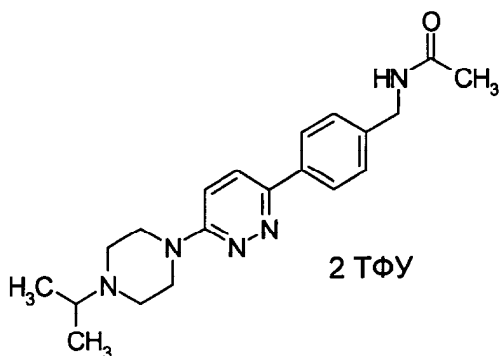
35 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 39, используя в качестве исходных веществ 4-[2-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиримидин-5-ил]-бензиламин и уксусный ангидрид.

Т. пл. = 235-236°C.

40 ЖХВД (Методика Rx): t_r = 7,11 мин (100%).

Пример 212 (Общая методика Б)

45 *N* {4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]ацетамид, дитрифторацетат



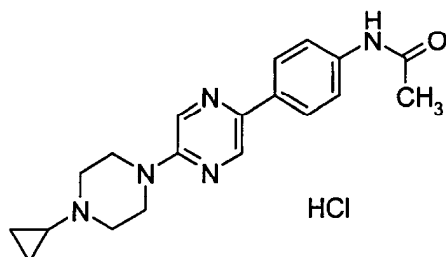
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 39, используя в качестве исходного вещества 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-бензонитрил.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.63 (гептет, 1H), 3.70-3.30 (уширенный m, 8H), 2.02 (s, 3H), 1.42 (d, 6H).

20 ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 354$; $t_r = 0,66$ мин.

Пример 213 (Общая методика E)

25 *N*-[4-(4-Циклопропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)фенил]ацетамид, гидрохлорид



35 *N*-[4-(3,4,5,6-Тетрагидро-2H-[1,2']бипиразинил-5'-ил)-фенил]-ацетамид (125 мг, 0,42 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл), и добавляли (этоксциклопропокси)триметилсилан (0,11 г, 0,63 ммоль) вместе с уксусной кислотой (0,076 г, 1,26 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение 5 мин, и добавляли цианоборгидрид натрия (0,04 г, 0,63 ммоль) и воду (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч, и затем добавляли еще один эквивалент цианоборгидрида натрия, и перемешивание продолжали при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали под вакуумом, и кристаллическую смесь промывали метанолом. В результате выпаривания летучих компонентов получали остаток, из которого после обработки HCl в диэтиловом эфире получали 72 мг (46%) указанного в заголовке соединения.

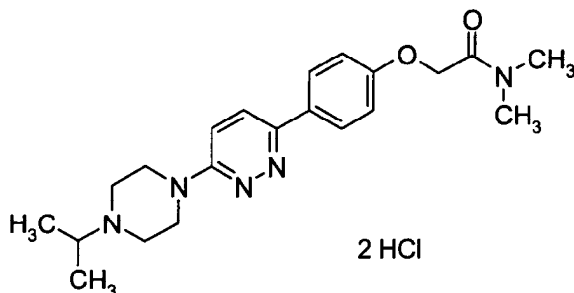
50

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 4.6 (d, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.5 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.2 (уширенный s, 2H), 1.05 (dd, 2H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 338$; $t_r = 1,51$ мин.

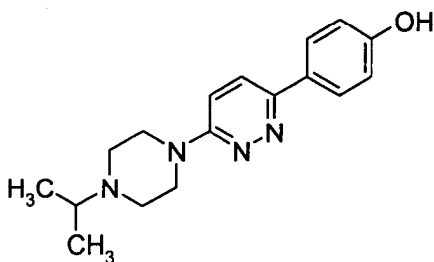
Пример 214 (Общая методика Н)

2-[4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенокси]-*N,N*-диметилацетамид, дигидрохлорид



Стадия 1:

4-[6-(4-Изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фенол



4-[6-(4-Изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фенол получали с помощью общей методики I, аналогичной методике, описанной в Примере 71, используя в качестве исходных веществ 3-хлор-6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин и (4-гидроксифенил)борную кислоту.

Стадия 2:

Смесь 4-[6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фенола (110 мг, 0,37 ммоль) и 60% гидрида натрия (58 мг, 1,45 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) нагревали при 60°C в течение 30 мин. Добавляли 2-хлор-*N,N*-диметилацетамид (54 мг, 0,44 ммоль), и продолжали нагревание при 60°C в течение еще 20 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и распределяли между водой (10 мл) и ДХМ (10 мл). Органическую фазу выделяли, промывали рассолом (5 мл), сушили над безводным сульфатом магния и упаривали досуха под вакуумом. Остаток

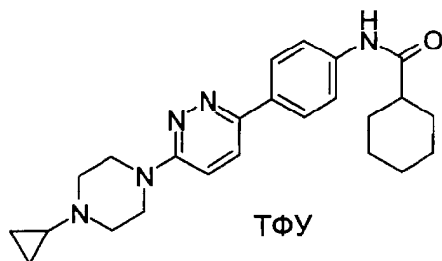
растворяли в горячем этилацетате, и добавляли HCl_9 в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 11.29 (уширенный s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.58 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).

ЖХВД-МС (Методика Ж): $M+1 = 384$; $t_r = 0,72$ мин.

Пример 215 (Общая методика М)

Циклогексанкарбоновой кислоты {4-[6-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}амид, трифторацетат



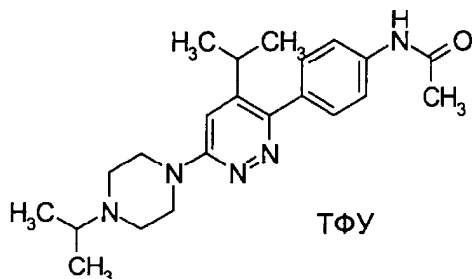
Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, аналогичной методике, описанной в Примере 170, используя в качестве исходных веществ 4-[6-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазин-3-ил]-фениламин и циклогексилкарбонил хлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.34 (d, 1H), 7.98-7.82 (m, 5H), 4.05-3.95 (m, 4H), 3.69-3.55 (m, 4H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 4H), 1.73 (d, 1H), 1.59-1.19 (m, 5H), 1.09-0.99 (m, 4H).

ЖХВД (Методика Г): $t_r = 3,90$ мин (98%).

Пример 216

N-{4-[4-Изопропил-6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]фенил}ацетамид, трифторацетат



Смесь 3-(4-бромфенил)-4-изопропил-6-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)-пиридазина (500 мг, 1,24 ммоль), ацетамида (87,8 мг, 1,49 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13,9 мг, 0,062 ммоль), Cs_2CO_3 (606 мг, 1,86 ммоль) и Xantphos (53,8 мг, 0,093 ммоль) в

1,4-диоксане (10 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 12 ч. Затем добавляли воду (5 мл). После фильтрации, смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем ЖХВД согласно Методике Е с получением 196 мг (38%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 4.90-3.314 (m, 9H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.46 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

ЖХВД (Методика Г): t_r = 3,35 мин (100%).

Формула изобретения

1. Соединение, которое выбрано из группы, включающей в себя:

- N-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}ацетамид;
- N-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид;
- 4-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}морфолин;
- N,N-Диизопропил-4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензамид;
- {4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперидин-1-ил)метанон;
- {4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}морфолин-4-илметанон;
- 4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-N,N-диметилбензамид;
- {4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}пиперидин-1-илметанон;
- (4-Гидроксиметилпиперидин-1-ил)-{4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-метанон;
- {4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон;
- {4-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}пиперидин-1-илметанон;
- {4-[6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон;
- {4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метоксиметилпиперидин-1-ил)-метанон;
- {4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}диметиламин;
- 1-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}-4-метилпиперазин;
- (1-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}пиперидин-4-ил)метанол;
- 1-Изопропил-4-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин;
- 1-Циклопропил-4-[5-(4-пиперидин-1-илметилфенил)пиридин-2-ил]пиперазин;
- или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, которое представляет собой N-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по п.1, которое представляет собой N-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение по п.1, которое представляет собой 4-{4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензил}морфолин или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Соединение по п.1, которое представляет собой N,N-Диизопропил-4-[6-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

5 6. Соединение по п.1, которое представляет собой {4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}-(4-метилпиперидин-1-ил)метанон или его фармацевтически приемлемую соль.

10 7. Соединение по п.1, которое представляет собой {4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}морфолин-4-илметанон или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по п.1, которое представляет собой 4-[6-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-N,N-диметилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

15 9. Фармацевтическая композиция для модуляции H3-гистаминовых рецепторов, содержащая соединение по любому из пп.1-8 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

20

25

30

35

40

45

50