

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 018582

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2013.09.30

(21) Номер заявки  
201070637

(22) Дата подачи заявки  
2008.11.17

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 407/14 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
A61K 31/495 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

---

(54) СОЕДИНЕНИЯ ЦИКЛОАЛКИЛОКСИ- И ГЕТЕРОЦИКЛОАЛКИЛОКСИПИРИДИНА  
КАК МОДУЛЯТОРЫ ГИСТАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА H<sub>3</sub>

---

(31) 60/989,246

(32) 2007.11.20

(33) US

(43) 2010.12.30

(86) PCT/US2008/083764

(87) WO 2009/067401 2009.05.28

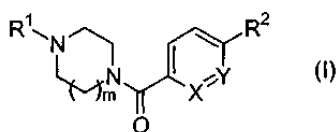
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.  
(BE)

(72) Изобретатель:  
Летавич Майкл А., Стокинг Эмили  
М. (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2007167435

(57) Соединения циклоалкилокси- и гетероциклоалкилоксипиридина формулы (I), являющиеся модуляторами гистаминового рецептора H<sub>3</sub> и применимые при лечении заболеваний, опосредованных гистаминовым рецептором H<sub>3</sub>.



B1

018582

018582

B1

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к определенным соединениям циклоалкилокси- и гетероциклоалкилоксипиридина, фармацевтическим композициям, содержащим их, и способам их применения для лечения заболеваний, расстройств и состояний, опосредованных гистаминовым рецептором H<sub>3</sub>.

### Предпосылки создания изобретения

Гистаминовый рецептор H<sub>3</sub> впервые был описан как пресинаптический ауторецептор центральной нервной системы (Arrang, J.-M. et al. Nature 1983, 302, 832-837), контролирующей синтез и выделение гистамина. Гистаминовый рецептор H<sub>3</sub> представлен, главным образом, в центральной нервной системе млекопитающих и очень незначительно - в периферических тканях, таких как гладкие мышцы сосудов.

Так, лечение некоторых состояний с помощью антагонистов гистамина H<sub>3</sub> и обратных агонистов было предложено на основании фармакологии животных и других экспериментов с известными антагонистами гистамина H<sub>3</sub> (например, с тиоперамидом) (см. Krause et al. и Phillips et al. в "The Histamine H<sub>3</sub> Receptor-A Target for New Drugs", Leurs, R. and Timmerman, H., (Eds.), Elsevier, 1998, pp. 175-196 и 197-222; Morisset, S. et al. Nature 2000, 408, 860-864). В круг этих состояний входят расстройства познавательных способностей, расстройства сна, психические и другие расстройства.

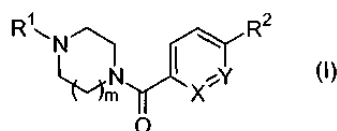
Например, было показано, что антагонисты гистамина H<sub>3</sub> фармакологически активны в отношении ряда основных симптомов депрессии, в том числе расстройств сна (например, нарушений сна, быстрой утомляемости и летаргии) и трудностей познавательного процесса (например, ухудшения концентрации и памяти), как описано выше. Обзор см. в Bonaventure, P. et al. Biochem. Pharm. 2007, 73, 1084-1096; Letavice, M.A. et al. Prog. Med. Chem. 1996, 44, 181-206. До сих пор остается необходимость в сильнодействующих модуляторах гистаминового рецептора H<sub>3</sub> с желательными фармакологическими свойствами.

В различных литературных источниках описываются ингибиторы гистаминового рецептора H<sub>3</sub> с малым размером молекул: PCT Intl. Appl. Publ. WO 2005/040144 (дiazepanilпроизводные); патентная заявка США Publ. US 2007/0167435 (феноксипиперидины); патентная заявка США Publ. US 2005/222151 (гетероциклические соединения нон-имидазола); патентная заявка США Publ. US 2007/219240 (N-замещенные-азадицикламины); патентная заявка США Publ. US 2006/0052597 (арилоксиалкиламин-производные); патентная заявка США Publ. US 2006/0178375 (гетероарилоксиазотсодержащие производные); патентная заявка США 11/753607 (Attorney Docket No. PRD2678); также патентная заявка США 11/766144 (Attorney Docket No. PRD2 686).

### Краткое описание изобретения

К настоящему моменту установлено, что некоторые производные циклоалкилокси- и гетероциклоалкилоксипиридина проявляют активность в отношении модулирования гистаминового рецептора H<sub>3</sub>. Таким образом, данное изобретение описывает общий и предпочтительные варианты осуществления изобретения, определяемые, соответственно, независимыми и зависимыми пунктами формулы изобретения, которые прилагаются к настоящему документу и включаются в него путем ссылки.

В одном общем аспекте изобретение относится к соединению, имеющему следующую формулу (I):



где R<sup>1</sup> означает -C<sub>1-5</sub>алкильную или насыщенную циклоалкильную группу;

m означает 1 или 2;

R<sup>2</sup> означает -H или -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

где R<sup>3</sup> означает -H; и

R<sup>4</sup> означает циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, незамещенное или замещенное -C<sub>1-4</sub>алкилом или ацетилом;

или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, незамещенное или замещенное -C<sub>1-4</sub>алкилом или ацетилом;

X означает N или CH и

Y означает N или CR<sup>a</sup>;

где R<sup>a</sup> означает -H, -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкил, -CO<sub>2</sub>H или -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup>, каждый независимо, означают -H или -C<sub>1-4</sub>алкил;

при условии, что один из X и Y означает N и один из R<sup>2</sup> и R<sup>a</sup> означает -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемое пролекарство или фармацевтически активный метаболит.

В следующем общем аспекте изобретение относится к лекарственным препаратам, каждый из которых включает: (a) эффективное количество соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемое пролекарство, или фармацевтически активный метаболит; и (b) фармацевтически приемлемый наполнитель.

В другом общем аспекте изобретение направлено на способ лечения пациентов с имеющимися или диагностированными заболеваниями, расстройствами или нарушением здоровья, обусловленными ак-

тивностью гистаминового рецептора  $H_3$ . Способ включает введение пациентам, нуждающимся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого пролекарства, или фармацевтически активного метаболита.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления способа настоящего изобретения заболевания, расстройства или случаи нарушения здоровья выбирают из группы, включающей расстройства познавательных способностей, расстройства сна, психические расстройства и иные расстройства.

Дополнительные варианты осуществления изобретения, особенности и достоинства изобретения будут очевидны из следующего детального описания и практического осуществления изобретения.

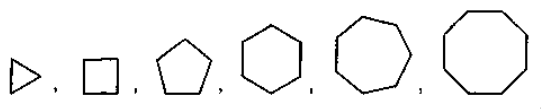
### Подробное описание

Настоящее изобретение может быть оценено более полно из нижеследующего описания, включающего глоссарий терминов и заключительные примеры. Для краткости цитируемые публикации, включая патенты, включены в настоящее описание посредством ссылки.

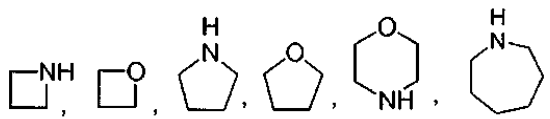
Термины "включающий", "содержащий", "состоящий" используются в настоящем документе в их открытом, неограниченном значении.

Термин "алкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил (Me, который может быть структурно обозначен связью "/"), этил (Et), н-пропил, изопропил (iPr), бутил (Bu или n-Bu), изобутил (iBu), втор-бутил, трет-бутил (t-Bu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и группы, которые в свете знаний рядового специалиста в области и сведений, представленных в настоящем документе, могут считаться эквивалентными одному из вышеприведенных примеров.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенному моноциклическому углеродному кольцу, имеющему от 3 до 10 атомов. Пояснительные примеры циклоалкильных групп включают следующие объекты, в форме соответственно связанных составляющих:



"Гетероциклоалкил" относится к насыщенной моноциклической кольцевой структуре, содержащей от 4 до 7 атомов в структуре кольца, выбранных из атомов углерода, и одного гетероатома, выбранного из азота, кислорода и серы. Иллюстративные объекты в форме соответствующим образом связанных составляющих включают



Как станет ясно специалистам, виды циклоалкильных и гетероциклоалкильных групп, перечисленных или проиллюстрированных выше, не являются исчерпывающими, и также могут быть выбраны дополнительные виды в рамках цели настоящего изобретения.

Термином "галоген" обозначается хлор, фтор, бром или йод. Термин "гало" означает хлор, фтор, бром и йод.

Термин "замещенный" означает, что указанная функциональная группа или составляющая имеет один или несколько заместителей. Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин "необязательно замещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей или имеет один (или более) заместитель. Там, где термин "замещенный" используется для описания структурной системы, это значит, что замещение происходит на любой позиции системы, где это допускается валентностью. В тех случаях, когда для определенной составляющей или группы явно не указано, что она является необязательно замещенной или замещенной любым определенным заместителем, предполагается, что такая составляющая или группа является незамещенной.

Предполагается, что любая приведенная в настоящем документе формула может представлять собой соединение, имеющее структуры, отображенные структурной формулой, а также его определенные вариации или формы. В частности, соединения любой приведенной в настоящем документе формулы могут иметь асимметричные центры, а следовательно, существовать в различных энантиомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы, а также смеси таковых, рассматриваются в рамках данной формулы. Таким образом, любая приведенная здесь формула предназначена для обозначения рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропизомерных форм и смесей упомянутого. Кроме того, определенные структуры могут существовать как геометрические изомеры (например, цис- и транс-изомеры), как таутомеры или как атропизомеры. Кроме того, любая приведенная здесь формула включает гидраты, сольваты и полиморфы таких соединений, а также смеси указанного.

Любая приведенная здесь формула также предназначена для обозначения немеченых форм, также

как и меченных изотопами форм соединений. Соединения, меченные изотопами, имеют структуры, соответствующие формулам, представленным в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим определенную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  соответственно. Такие меченные изотопами соединения пригодны для исследований метаболизма (предпочтительно с  $^{14}\text{C}$ ), исследований кинетики реакций (например, с  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), в методиках обнаружения или получения изображений [таких как томография, основанная на методе позитронной эмиссии (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT)], включая количественные анализы лекарства или субстрата тканей, или при радиационной терапии пациентов. В частности, соединения, меченные  $^{18}\text{F}$  или  $^{11}\text{C}$ , могут быть особенно предпочтительны для исследований PET или SPECT. Более того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (то есть  $^2\text{H}$ ) может иметь определенные терапевтические преимущества как следствие большей метаболической стабильности, например повышенный период полувыведения *in vivo* или снижение необходимой дозировки. Соединения настоящего изобретения, меченные изотопами, и пролекарства таковых могут быть, как правило, приготовлены путем осуществления процедур согласно схемам или примерам и способам приготовления, описанным ниже, путем замены реагента, не содержащего меченых атомов, на легкодоступный реагент с мечеными атомами.

При ссылке на любую данную здесь формулу выбор специфической составляющей из перечня возможных разновидностей для указанной переменной не означает такое же определение составляющей для переменной, появляющейся где-нибудь в другом месте документа. Иными словами, там, где переменная появляется чаще, чем один раз, выбор разновидностей из указанного перечня не зависит от выбора разновидностей для той же переменной где-нибудь в другом месте формулы.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения формулы (I)  $\text{R}^1$  означает изопропил, циклопропил, циклобутил или цикlopентил, предпочтительно  $\text{R}^1$  означает циклопропил или циклобутил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения  $m$  означает 1. В других вариантах осуществления изобретения  $m$  означает 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения  $X$  означает  $N$ . В других вариантах осуществления изобретения  $Y$  означает  $N$ .

В некоторых вариантах осуществления изобретения  $\text{R}^2$  означает  $-\text{H}$ , и  $\text{R}^a$  означает  $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$ . В других вариантах осуществления изобретения  $\text{R}^2$  означает  $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$ , и  $\text{R}^a$  не является  $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$ .

В некоторых вариантах осуществления изобретения  $\text{R}^3$  означает  $-\text{H}$ , и  $\text{R}^4$  означает циклопропил, циклобутил или 3-метилоксетан-3-ил. В других вариантах осуществления изобретения  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены с образованием циклобутила, цикlopентила, циклогексила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, оксепанила, тетрагидротиофенила, тетрагидротиопиранила, пирролидинила, тиепанила, пиперидинила или азапанила, незамещенного или замещенного метилом, этилом, изопропилом или ацетилом.

В следующих вариантах осуществления изобретения  $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$  означает тетрагидрофуран-3-илокси, 3-метилоксетан-3-илметокси, цикlopентилокси, циклогексилокси, тетрагидропиран-4-илокси, тетрагидропиран-3-илокси, циклобутилокси, оксепан-4-илокси, оксепан-3-илокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, тетрагидротиофен-3-илокси, тетрагидротиопиран-4-илокси, 1-метилпирролидин-3-илокси, 1-ацетилпирролидин-3-илокси, тиепан-3-илокси, тиепан-4-илокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, 1-ацетилпиперидин-4-илокси, 1-изопропилазепан-4-илокси, 1-ацетилазепан-4-илокси, 1-этилазепан-3-илокси или 1-ацетилазепан-3-илокси. В следующих вариантах осуществления изобретения  $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$  означает тетрагидрофуран-3-илокси, 3-метилоксетан-3-илметокси, цикlopентилокси, циклогексилокси или тетрагидропиран-4-илокси.

В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения  $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$  означает тетрагидропиран-4-илокси, и  $m$  означает 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) выбраны из группы, включающей

Пример	Химическое название
1	(4-изопропил-пиперазин-1-ил) - [6-(тетрагидрофуран-3-илокси) - пиридин-3-ил] - метанон;
2	(4-изопропил-[1,4]дiazепан-1-ил) - [6-(тетрагидрофуран-3-илокси) - пиридин-3-ил] - метанон;

3	(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-ил) - [6-(тетрагидрофуран-3-илокси)-пиридин-3-ил]-метанон;
4	(4-циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил) - [6-(тетрагидрофуран-3-илокси)-пиридин-3-ил]-метанон;
5	(4-изопропил-пиперазин-1-ил) - [6-(3-метил-оксетан-3-илметокси)-пиридин-3-ил]-метанон;
6	(4-изопропил-[1,4]дiazепан-1-ил) - [6-(3-метил-оксетан-3-илметокси)-пиридин-3-ил]-метанон;
7	(4-циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил) - (6-циклопентилокси-пиридин-3-ил)-метанон;
8	(4-циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил) - (6-циклогексилокси-пиридин-3-ил)-метанон;
9	(4-циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил) - [6-(тетрагидропиран-4-илокси)-пиридин-3-ил]-метанон;
10	6-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-карбонил)-3-(тетрагидрофуран-3-илокси)-пиридин-2-карбонитрил;
11	3-циклопентилокси-6-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-карбонил)-пиридин-2-карбонитрил;
12	3-циклогексилокси-6-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-карбонил)-пиридин-2-карбонитрил;
13	(4-циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил) - [6-(тетрагидропиран-4-илокси)-пиридин-3-ил]-метанон•HCl

и их фармацевтически приемлемые соли.

Изобретение включает также фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), предпочтительно из тех, которые описаны выше, и из тех указанных соединений, примеры которых приведены в настоящем документе, и способы лечения с использованием таких солей.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль свободной кислоты или основания соединения, представленного формулой (I), которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически приемлемой для назначения пациенту. См., в общем, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются те, которые имеют фармакологический эффект и пригодны для контакта с тканями пациентов без чрезмерной раздражающей, токсической или аллергической реакции.

Соединение формулы (I) может иметь в достаточной степени кислую группу, или в достаточной степени основную группу, или оба типа функциональных групп, и соответствующим образом реагировать с рядом неорганических или органических оснований, а также неорганических или органических кислот, с образованием фармацевтически приемлемых солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, форматы, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, себакаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксиленсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ-гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

Если соединение формулы (I) содержит азотистое основание, то желательная фармацевтически приемлемая соль может быть приготовлена по любой подходящей известной специалистам методике, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и им подобные, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изэтионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пираносидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота, или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как лаурилсульфоновая кислота, p-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, любая совместимая смесь кислот, таких как приведенные в примерах настоящего документа, и любая иная кислота или смесь кислот, которые рассматриваются как эквивалентные или

приемлемые заменители в свете в данной технологии.

Если соединение формулы (I) является кислотой, такой как карбоновая кислота или сульфоновая кислота, то желательная фармацевтически приемлемая соль может быть приготовлена по любой подходящей методике, например обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла, гидроксид щелочно-земельного металла, любая совместимая смесь оснований, таких как приведенные в примерах настоящего документа, и любое иное основание и смеси оснований, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете уровня знаний обычного специалиста в данной технологии. Иллюстративные примеры подходящих солей включают органические соли, производные аминокислот, такие как глицин и аргинин, аммониевые соли, карбонаты, бикарбонаты, первичные, вторичные и третичные амины, и циклические амины, такие как бензиламины, пирролидины, пиперидин, морфолин, и пиперазин, и неорганические соли, производные натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам формулы (I) и способам лечения с применением таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин "пролекарство" означает предшественник определенного соединения, который после назначения пациенту дает соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или при физиологических условиях (например, пролекарство, приведенное к определенному физиологическому значению pH, превращается в соединение формулы (I)). "Фармацевтически приемлемое пролекарство" означает пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически приемлемым для назначения пациенту. Иллюстративные процедуры выбора и приготовления пригодных производных пролекарства описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Примеры пролекарств включают соединения, имеющие аминокислотный остаток, или полипептидную цепочку из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков, ковалентно связанных по амидной или эфирной связи со свободной аминогруппой, гидроксигруппой или группой карбоновой кислоты соединения формулы (I). Примеры аминокислотных остатков включают двадцать существующих в природе аминокислот, которые обычно обозначаются тремя буквами, а также 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин,  $\beta$ -аланин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота, цитруллин гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионин сульфон.

Дополнительные типы пролекарств могут быть получены, например, при использовании свободных карбоксильных групп структур формулы (I) для получения производных, амидов или алкилэфиров. Примеры амидов включают такие, которые произведены от аммония, первичные  $C_{1-6}$ алкиламины и вторичные ди( $C_{1-6}$ алкил)амины. Вторичные амины включают 5- или 6-членные составляющие гетероциклоалкильного или гетероарильного кольца. Примеры амидов включают такие, которые являются производными аммония,  $C_{1-3}$ алкил первичные амины и ди ( $C_{1-2}$ алкил) амины. Примеры эфиров изобретения включают  $C_{1-7}$ алкил,  $C_{5-7}$ циклоалкил, фенил и фенил ( $C_{1-6}$ алкил) эфиры. Предпочтительные эфиры включают метиловые эфиры. Пролекарства также могут быть приготовлены при использовании свободных гидроксильных групп для получения производных с использованием групп, включающих гемисукцилаты, фосфатные эфиры, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметилкарбонилы, в соответствии с процедурами, указанными в Adv. Drug Delivery-Rev. 1996, 19, 115. Карбаматные производные гидроксильных и аминогрупп могут также давать пролекарства. Карбонатные производные, сульфонатные эфиры и сульфатные эфиры гидроксильных групп могут также давать пролекарства. Также может дать пролекарства использование гидроксильных групп для присоединения (алкокси)метил- и (ацилокси)этил-функциональных групп с образованием эфиров, где ацильная группа может быть алкилэфиром, необязательно замещенным, с одной или более функциональными группами эфира, амина или карбоновой кислоты, или где ацильная группа означает эфир аминокислоты, как описано выше. Пролекарства этого типа можно приготовить так, как описано в J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Свободные аминогруппы могут также быть использованы для получения производных амидов, сульфонамидов и фосфонамидов. Все эти составляющие пролекарств могут включать группы, такие как функциональные группы простого эфира, амина и карбоновой кислоты.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений формулы (I), которые также могут быть использованы в способах настоящего изобретения. "Фармацевтически активный метаболит" означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения формулы (I) или его соли. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с помощью обычных способов, известных и доступных специалистам в данной области. См., например, Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); и Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые пролекарства и фармацевтически активные метаболиты настоящего изобретения пригодны для исполь-

зования в качестве модуляторов гистаминового рецептора  $H_3$  в способах изобретения. В качестве таких модуляторов соединения могут действовать как антагонисты, так и агонисты или обратные агонисты. "Модуляторы" включают как ингибиторы, так и активаторы, где "ингибиторы" относятся к соединениям, которые снижают, предотвращают, деактивируют, десенсибилизируют или подавляют проявления или активность гистаминового рецептора  $H_3$ , а "активаторы" - это соединения, которые повышают, активируют, упрощают, сенсibiliзируют или регулируют на повышение проявления или активность гистаминового рецептора  $H_3$ .

Термин "лечить" или "лечение", используемый в настоящем документе, относится к назначению активного агента или соединения настоящего изобретения пациенту с целью терапевтического или профилактического благоприятного влияния посредством модуляции активности гистаминового рецептора  $H_3$ . Лечение включает реверсирование, улучшение, облегчение, замедление прогрессирования, уменьшение чувствительности или предотвращение заболевания, расстройства или состояния или одного или более симптомов такого заболевания, расстройства или состояния, обусловленного активностью гистаминового рецептора  $H_3$ . Термин "пациент" относится к млекопитающему пациенту, нуждающемуся в таком лечении, например к человеку.

Соответственно, изобретение относится к способам применения описанных в настоящем документе соединений для лечения пациентов с имеющимися или диагностированными заболеваниями, расстройствами или состояниями, обусловленными активностью гистаминового рецептора  $H_3$ , такими как расстройства познавательных способностей, расстройства сна, психические и другие расстройства. Симптомы или болезненные состояния должны быть включены в объем "состояний здоровья, расстройств или заболеваний".

Расстройства познавательных способностей включают, например, слабоумие, болезнь Альцгеймера (Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1977), познавательную дисфункцию, умеренное нарушение познавательных способностей (предеменция), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), синдромы нарушения внимания, а также расстройства памяти и способности к обучению (Barnes, J.C. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813). Синдромы расстройства памяти и способности к обучению включают, например, ухудшение обучаемости, ухудшение памяти, возрастное снижение познавательных способностей и потерю памяти. В различных тестах на запоминание было показано, что антагонисты  $H_3$  улучшают память. Тесты включают тест на мышах в приподнятом крестообразном лабиринте (Miyazaki, S. et al. Life Sci. 1995, 57(23), 2137-2144), тест на распознавание двух путей (Orsetti, M. et al. Behav. Brain Res. 2001, 124(2), 235-242), тест пассивного избегания на мышах (Miyazaki, S. et al. Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1995, 17(10), 653-658) и тест в радиальном лабиринте на крысах (Chen, Z. Acta Pharmacol. Sin. 2000, 21(10), 905-910). В экспериментальной модели по изучению ухудшения обучаемости в синдромах нарушения внимания на спонтанно гипертензивных крысах было показано, что антагонисты  $H_3$  улучшают память (Fox, G.B. et al. Behav. Brain Res. 2002, 131(1-2), 151-161).

Расстройства сна включают, например, бессонницу, нарушение сна, нарколепсию (при наличии или в отсутствие ассоциированной катаплексии), нарушения гомеостаза сон/бодрствование, идиопатическую сонливость, избыточную сонливость в дневное время (EDS), нарушения циркадного ритма, быструю утомляемость, летаргию, нарушение суточного ритма организма (фазовая задержка) и расстройство быстрого сна (REM-стадии). Быстрая утомляемость и(или) ухудшение сна могут быть вызваны или связаны с различными причинами, такими как, например, приступы апноэ во сне, перименопаузальный гормональный сдвиг, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, депрессия, химиотерапия или смещение рабочих смен.

Психические расстройства включают, например, шизофрению (Schlicker, E. and Marr, I., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996, 353, 290-294), включая нарушения познавательных способностей и негативные симптомы, связанные с шизофренией, биполярными расстройствами, маниакально-депрессивными заболеваниями, депрессией (Lamberti, C. et al. Br. J. Pharmacol. 1998, 123(7), 1331-1336; Perez-Garcia, C. et al. Psychopharmacology 1999, 142(2), 215-220) (также см.: Stark, H. et al., Drugs Future 1996, 21(5), 507-520; и Leurs, R. et al., Prog. Drug Res. 1995, 45, 107-165 и ссылки, процитированные в них), включая биполярную депрессию, синдром навязчивых состояний и посттравматический стресс.

Другие расстройства включают, например, укачивание, головокружение (например, истинное головокружение или доброкачественное позиционное головокружение), звон в ушах, эпилепсию (Yokoama, H. et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 234, 129-133), мигрень, нейрогенное воспаление, невропатическую боль, синдром Дауна, эпилептические припадки, расстройства пищевого поведения (Machidori, H. et al., Brain Res. 1992, 590, 180-186), ожирение, расстройства, связанные со злоупотреблением веществами, нарушения движений (например, синдром беспокойных ног) и расстройства, связанные с глазами (например, дегенерация желтого пятна и пигментный ретинит).

В частности, как модуляторы гистаминового рецептора  $H_3$ , соединения настоящего изобретения пригодны для лечения или профилактики депрессии, нарушения сна, нарколепсии, быстрой утомляемости, летаргии, ухудшения познавательных способностей, ухудшения памяти, потери памяти, ухудшения обучаемости, синдромов нарушения внимания и расстройств пищевого поведения.

В способах лечения в соответствии с данным изобретением эффективное количество по меньшей

мере одного соединения в соответствии с изобретением назначается пациенту с имеющимся или диагностированным заболеванием, расстройством или состоянием. "Эффективное количество" означает количество или дозу, достаточную для достижения общего желательного терапевтического или профилактического благоприятного воздействия на пациента, нуждающегося в таком лечении указанного заболевания, расстройства или состояния. Эффективные количества или дозы соединений настоящего изобретения могут быть оценены обычными способами, такими как моделирование, исследования с увеличением дозы или клинические исследования, а также с учетом обычных факторов, таких как режим или способ применения или доставки лекарства, фармакокинетика соединения, тяжесть и течение заболевания, расстройства или состояния, предыдущее или текущее лечение пациента, состояние здоровья и ответная реакция организма пациента на лекарство, а также оценка лечащего терапевта. Пример дозы находится в интервале от 0,001 до около 200 мг соединения на 1 кг массы тела пациента в сутки, предпочтительно от около 0,01 до 100 мг/кг/сут, или около от 1 до 35 мг/кг/сут, единичной или дробной дозы (например, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день). Для человека с массой тела 70 кг иллюстративный интервал подходящей дозировки составляет от около 0,05 до около 7 г/сут или от около 0,2 до около 2,5 г/сут.

Как только происходит улучшение состояния пациента, заболевания или расстройства, дозировка может быть отрегулирована для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка, или частота назначения, или и то и другое могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается желательный терапевтический или профилактический эффект. Разумеется, если симптомы облегчены до приемлемого уровня, то лечение можно прекратить. Пациенту, однако, может потребоваться долговременное периодическое лечение в зависимости от рецидива симптомов.

Кроме того, соединения изобретения могут быть использованы в комбинации с дополнительными активными ингредиентами для лечения вышеупомянутых состояний. В примере варианта осуществления изобретения дополнительными активными ингредиентами являются те, о которых известно или о которых стало известно, что они являются эффективными при лечении состояний, заболеваний или расстройств, обусловленных активностью гистаминового рецептора  $H_3$ , или те, которые активны против другой цели, связанной с отдельно взятым состоянием, заболеванием или расстройством, такие как антагонисты рецептора  $H_1$ , антагонисты рецептора  $H_2$ , антагонисты рецептора  $H_4$ , топирамат и модуляторы нейротрансмиттера, такие как ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), норадренергические ингибиторы обратного захвата, неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина (NSSRIs), ингибиторы ацетилхолинэстеразы (такие как тетрагидроаминоакридин, донепезил, ривастигмин или галантамин) или модафинил. Комбинация может служить для повышения эффективности (например, путем включения в комбинацию соединения, повышающего действенность или эффективность соединения в соответствии с изобретением), уменьшения одного или нескольких побочных эффектов или снижения требуемой дозы соединения в соответствии с изобретением.

Более конкретно, соединения изобретения в комбинации с модафином применимы для лечения нарколепсии, избыточной сонливости в дневное время (EDS), болезни Альцгеймера, депрессии, синдромов нарушения внимания, быстрой утомляемости, связанной с рассеянным склерозом, посленаркозных явлений, нарушения познавательных способностей, шизофрении, мышечной спастичности, связанной с корковым параличом, возрастного ухудшения памяти, идиопатической сонливости или нарушения точного ритма организма. Предпочтительно в комбинированной методике используется дозировка модафинила в интервале от около 20 до 300 мг на одну дозу.

В другом варианте осуществления изобретения соединения изобретения в комбинации с топираматом применимы для лечения ожирения. Предпочтительно в комбинированной методике используется дозировка топирамата в интервале от около 20 до 300 мг на одну дозу.

Соединения изобретения применимы сами по себе или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами для формулирования фармацевтических композиций настоящего изобретения. Фармацевтическая композиция изобретения состоит из (а) эффективного количества соединения формулы (I), или фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого пролекарства, или фармацевтически активного метаболита указанного; и (b) фармацевтически приемлемого наполнителя.

"Фармацевтически приемлемый наполнитель" относится к веществу, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящими для назначения пациенту, такому как инертное вещество, добавленное к фармакологической композиции или иным образом использованное как транспорт, носитель или разбавитель для повышения эффективности соединения изобретения и совместимое с этим соединением. Примеры наполнителей включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмалов, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования соединения изобретения, могут быть приготовлены с использованием подходящих фармацевтических наполнителей и методов составления, известных сейчас или в будущем или доступных специалисту в данной области. В способах изобретения композиции могут быть назначены путем местного приме-



ния, окулярно, орально, парентерально, ректально и путем ингаляции.

Препарат может быть в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления, жидких препаратов или суппозиторий. Предпочтительно композиции сформулированы для внутривенного вливания, местного применения или перорального введения.

Для перорального введения соединения изобретения могут быть представлены в форме таблеток или капсул, или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для приготовления композиций для перорального введения соединения могут быть сформулированы так, чтобы они давали определенную дозу, например от около 0,01 до около 100 мг/кг в сутки, или от около 0,05 до около 35 мг/кг в сутки, или от около 0,1 до около 10 мг/кг в сутки.

Таблетки для перорального введения могут включать соединение в соответствии с изобретением, смешанные с фармацевтически приемлемыми наполнителями, такими как инертные разбавители, вещества для улучшения распадаемости таблеток, связывающие агенты, смазывающие вещества, подсластители, вкусовые добавки, красители и консерванты. Подходящие инертные агенты включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннитол, сорбитол и им подобные. Примеры жидких наполнителей для орального введения включают этанол, глицерин, воду и им подобные. Крахмал, поливинилпирролидон (PVP), натрия гликолят крахмала, микрокристаллическая целлюлоза и альгинатная кислота являются подходящими веществами для улучшения распадаемости таблеток. Связывающие агенты могут включать крахмал и желатин. Смазывающим агентом, если он есть, может быть стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Если необходимо, то таблетки могут быть покрыты материалом, таким как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для задержки абсорбции в желудочно-кишечном тракте, или могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой.

Капсулы для орального применения могут быть твердыми и мягкими желатиновыми капсулами. Для приготовления твердых желатиновых капсул соединения изобретения могут быть смешаны с твердым, полужидким или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть приготовлены путем смешивания соединения изобретения с водой или маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, с жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов жирных кислот с короткой цепью, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для орального применения могут быть в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов или могут быть представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или иным подходящим носителем перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые наполнители, такие как суспендирующее вещество (например, сорбитол, метилцеллюлоза, альгинат натрия, желатин, гидроксиметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия и им подобные); неводные носители, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-р-гидроксibenzoат или сорбиновую кислоту), смачивающие агенты, такие как лецитин и, если требуется, ароматизаторы и красители.

Соединения настоящего изобретения могут также быть введены не оральными путями. Например, соединения могут быть сформулированы для ректального применения в виде суппозиторий. Для парентерального введения, включая внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное или подкожное, соединения изобретения могут быть представлены в виде стерильных водных растворов или суспензий, буферных с адекватным pH и изотоничностью или в парентерально приемлемом масле. Подходящие жидкие носители включают раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы будут представлены в форме стандартной дозировки, такой как ампулы или одноразовые приспособления для инъекций, в форме нескольких доз, таких как колбы, из которых может быть отобрана адекватная доза, или в твердой форме, или в форме первичного концентрата, который может быть использован для приготовления составов, пригодных для введения. Иллюстративные дозировки для вливания могут варьировать от около 1 до 1000 мкг/кг/мин соединения, перемешанного с фармакологическим носителем за время от нескольких минут до нескольких суток.

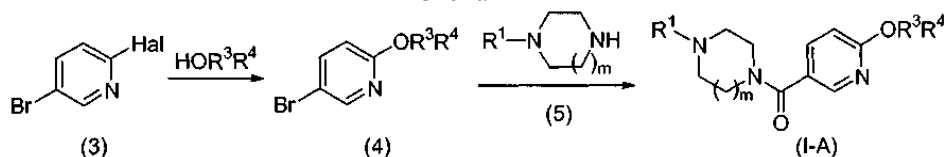
Для местного введения соединения могут быть смешаны с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1 до около 10% лекарства в носителе. В другом способе введения соединения настоящего изобретения могут использоваться в виде пластыря для трансдермальной доставки.

Соединения изобретения могут альтернативно вводиться в способах настоящего изобретения путем ингаляции, через нос или рот, например в виде спрея, содержащего также подходящий носитель.

Ниже будут описаны примеры соединений, пригодных для применения в способах настоящего изобретения путем ссылок на иллюстративные схемы синтеза для их общего приготовления, а также с последующими специфическими примерами. Как станет ясно специалистам в области, для получения различных соединений могут быть соответствующим образом выбраны исходные материалы, так чтобы желаемые заместители сохранялись в соответствии со схемой реакции при наличии или в отсутствие защиты, в зависимости от ситуации, и давали желаемый продукт. В качестве альтернативы может быть необходимо или желательно ввести на место желаемого заместителя подходящую группу, которая может быть проведена через схему реакции и замещена так, как необходимо, желательным заместителем. Если

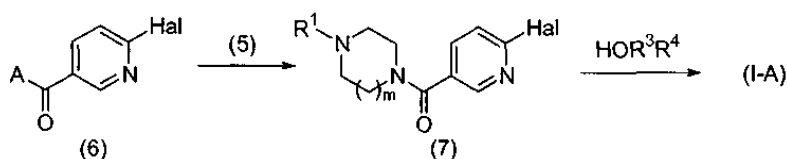
не указано иное, переменные являются такими, которые определены выше в отношении формулы (I). Реакции могут проводиться в промежутке между температурой плавления и температурой флегмы растворителя и предпочтительно между 0°C и температурой флегмы растворителя.

Схема А



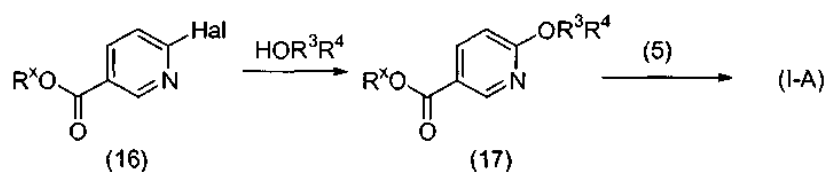
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) приготовлены так, как показано в схеме А. 3-Бромопиридины (3), где Hal означает бром, хлор, или фтор, коммерчески доступны или получают по известным специалистам способам. Замещение Hal достигается реакцией с реагентами  $\text{HOR}^3\text{R}^4$ , в присутствии подходящего основания, такого как NaOH, KOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , NaH или смеси указанного, в полярном растворителе, таком как N,N-диметилформамид (DMF), диметиловый эфир этиленгликоля (DME), N,N-диметилацетамид (DMA), диметилсульфоксид (DMSO), ацетонитрил или смеси указанного, при температуре от комнатной до температуры флегмы растворителя, или под действием микроволнового излучения для получения сложных эфиров (4). Реакция с металлическим катализатором превращения бромидов (4) с аминами (5) и эквивалентом CO, таким как газообразный CO или  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , в присутствии соответствующего палладиевого(II) катализатора и необязательных добавок, таких как  $t\text{-Bu}_3\text{PNHBF}_4^+$ , при температуре от комнатной до температуры флегмы растворителя, или под действием микроволнового излучения дает соединения формулы (I), где Y означает N и  $\text{R}^2$  означает  $\text{-OR}^3\text{R}^4$  (формула I-A). В качестве альтернативы обмен галоген-металл атома брома (4) путем обработки  $n\text{-BuLi}$  или  $t\text{-BuLi}$  и гашения эквивалентом  $\text{CO}_2$  дает соответствующую карбоновую кислоту. Амидное связывание таких кислот с аминами (5) в присутствии связующих агентов, известных специалистам в данной области, также дает соединения формулы (I-A). Как станет ясно специалистам в данной области, заместитель  $\text{R}^1$  может быть проведен через последовательность подходящих защитных групп (таких как третбутилкарбамоильная, или Вос-группа) и установлен на более поздней стадии последовательности путем, например, восстановительного аминирования.

Схема В



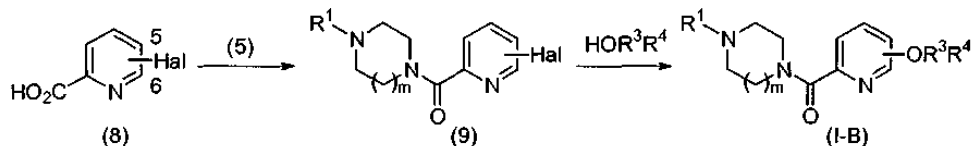
В других вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I-A) приготовлены так, как показано в схеме В. Амидное связывание пиридинкарбоновых кислот (6) (где А означает OH) с аминами (5) дает амиды (7). В качестве альтернативы хлорангидриды (6) (где А означает Cl) могут реагировать с аминами (5) в присутствии подходящего основания, такого как водный NaOH, водный KOH,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , пиридин или смесь указанного, в растворителе, таком как  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , дихлорэтан (DCE), толуол, изопропилацетат или смесь указанного, с образованием амидов (7). Замещение группы Hal, как описано в схеме А, дает соединения формулы (I-A).

Схема С



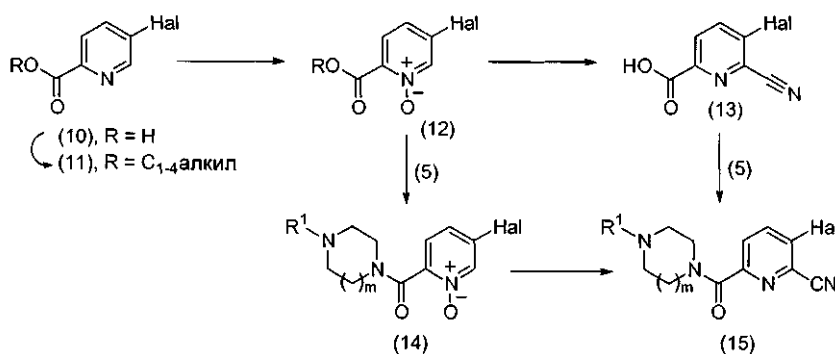
В еще одном варианте осуществления изобретения соединения формулы (I-A) приготавливаются из соединений (16), где  $\text{R}^x$  означает метил или этил, а Hal означает бром, хлор или фтор, в соответствии со схемой С. Замещение группы Hal с помощью реагента  $\text{HOR}^3\text{R}^4$ , как описано в схеме А, дает соединение формулы (17). Реакция соединения формулы (17) с амином (5) в присутствии металлоорганического реагента, такого как магнийгалоидалкил или алкиллитий, в растворителе, таком как тетрагидрофуран (THF), диэтиловый эфир ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), метилтретбутиловый эфир (MTBE), 2-метил-THF, или смесь указанного, при температуре между около 0 и около 30°C, дает соединения формулы (I-A). Примеры подходящих металлоорганических соединений включают  $\text{R}^y\text{MgBr}$ ,  $\text{R}^y\text{MgCl}$ , или  $\text{R}^y\text{Li}$ , где  $\text{R}^y$  означает метил, этил, пропил, изопропил, бутил или гексил. Там, где на месте  $\text{R}^1$  используется защитная группа, такая защитная группа может быть удалена с помощью стандартной методики снятия защитной группы, а  $\text{R}^1$  установлена по протоколу восстановительного аминирования.

Схема D



По отношению к схеме D пиридины (8), где заместитель Hal находится в положении 5- или 6-пиридина, связываются с аминами (5) по общей методике связывания амидов и дают амиды (9). Замещение Hal на  $-\text{OR}^3\text{R}^4$  проводится путем 1) использования реагента  $\text{HOR}^3\text{R}^4$  при обычных условиях, как описано в схеме A; 2) по реакции связывания Ульмана в присутствии подходящего медного(I) катализатора, такого как  $\text{CuI}$ , в растворителе, таком как DMF, DMSO, гексаметилафосфорамид (HMPA) или смесь указанного. Замещение дает соединения формулы (I), где Y означает  $\text{CR}^a$ ,  $\text{R}^a$  означает  $-\text{OR}^3\text{R}^4$  и  $\text{R}^2$  означает  $-\text{H}$ , или соединения формулы (I), где Y означает  $\text{CH}$  и  $\text{R}^2$  означает  $-\text{OR}^3\text{R}^4$  (формула I-B).

Схема E



Соединения формулы (I), где X означает N, Y означает  $\text{CR}^a$ ,  $\text{R}^a$  означает  $-\text{CN}$  и  $\text{R}^2$  означает  $-\text{OR}^3\text{R}^4$  (формула I-C, не показано), могут быть приготовлены из цианоамидов (15), которые получают так, как показано в схеме E. Пиридин-2-карбоновые кислоты (10) переводят в аналоги N-оксида (12) по реакции с комплексом мочевины с перекисью водорода и ангидридом трифторуксусной кислоты. Установка цианогрупп-заместителей проводится по реакции с триметилсилилцианидом (TMSCN) и диметилкарбамилхлоридом для получения нитриловых кислот (13). В качестве альтернативы кислоты (10) могут быть этерифицированы по известным способам получения сложных эфиров (11), которые могут быть переведены в N-оксид эфиры (12). Последующая реакция с TMSCN и диметилкарбамилхлоридом для установки цианогрупп, гидролиз сложноэфирной группы дает кислоты (13). Кислоты (13) переводят в цианоамиды (15) путем амидного связывания с аминами (5), как описано в схеме A. В качестве альтернативы N-оксиды (12), где R означает  $-\text{H}$ , могут быть связаны с аминами (5) непосредственно, с помощью амидного связывания, как описано в схеме A. N-оксидами (14) реагируют с TMSCN диметилкарбамилхлоридом, в результате чего получают соответствующие цианоамиды (15). Реакция замещения амидов (15) или реакция по протоколу реакции связывания Ульмана, как описано в схемах A и D, дает соединения формулы (I-C). Нитрилы (15) восстанавливают до соответствующих аминоэтильных аналогов или гидролизуют с образованием соответствующих кислот или амидов (не показано).

Как станет ясно специалистам в области, некоторые химические превращения, описанные выше, могут быть проведены в ином порядке, чем указано на схемах.

Соединения формулы (I) могут быть переведены в соответствующие соли с помощью способов, известных специалистам в данной области. Например, амины формулы (I) могут быть обработаны трифторуксусной кислотой (TFA),  $\text{HCl}$ , малеиновой кислотой или уксусной кислотой в растворителе, таком как  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF или метанол ( $\text{MeOH}$ ), для получения соответствующей формы солей.

Соединения, приготовленные в соответствии со схемами, описанными выше, могут быть получены как отдельно взятые энантиомеры, диастереомеры или региоизомеры путем энантио-, диастерео- или региоспецифичного синтеза или путем разделения. Соединения, приготовленные в соответствии со схемами, описанными выше, альтернативно могут быть получены как рацемические (1:1), или нерацемические (не 1:1) смеси, или как смеси диастереомеров или региоизомеров. В том случае, если получают рацемические и нерацемические смеси энантиомеров, отдельно взятые энантиомеры могут быть выделены с помощью традиционных методов разделения, известных специалистам в данной области, таких как хиральная хроматография, рекристаллизация, образование диастереомерной соли, превращение в диастереомерные аддукты, биотрансформация или ферментная трансформация. В том случае, если получают региоизомерные или диастереомерные смеси, отдельно взятые изомеры могут быть приготовлены с использованием традиционных методов, таких как хроматография или кристаллизация.

В следующих примерах более подробно иллюстрируется настоящее изобретение и предпочтительные варианты его осуществления.

## Примеры

## Химия.

В приготовлении соединений, описанных в примерах ниже, и получении соответствующих аналитических данных, если не указано иное, придерживались следующих экспериментальных и аналитических протоколов.

Если не указано иное, реакционные смеси перемешивались магнитной мешалкой при комнатной температуре (rt) в атмосфере  $N_{2(g)}$ . Если растворы были "осушены", то, как правило, для этого использовали осушающий агент, такой как  $Na_2SO_4$  или  $MgSO_4$ . Если смеси, растворы и экстракты были "концентрированы", то обычно их концентрировали на ротаторном испарителе при пониженном давлении.

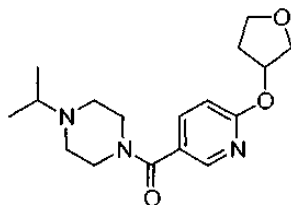
Проводили нормальную фазовую испарительную колоночную хроматографию (FCC) на колонке с силикагелем RediSep® и с использованием MeOH/DCM или 2M  $NH_3$  в MeOH/DCM в качестве элюента, если не указано иное.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC) с обращенной фазой проводилась на Gilson HPLC колонкой Xterra Prep RP<sub>18</sub> (5 мкм, 30×100 мм), градиентом от 10 до 99% ацетонитрил/вода (20 mM  $NH_4OH$ ) в течение 12 мин, с расходом 30 мл/мин.

Масс-спектры (MS) были получены на приборе Agilent серии 1100 MSD при ионизации методом электрораспыления (ESI) в позитивном режиме, если не указано иное. Расчетная (расч.) масса соответствует точной массе.

Спектры ЯМР (NMR) были получены на спектрометрах Bruker, модель DRX. Формат данных  $^1H$  ЯМР следующий: химический сдвиг в ppm в сторону слабого поля эталона тетраметилсилана (мультиплетность, константа взаимодействия J в Гц, интеграция).

Химические названия были получены с помощью ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA).



Пример 1. (4-Изопропилпиперазин-1-ил)-[6-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-3-ил]метанол хлористо-водородная соль.

Шаг А. 5-Бromo-2-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин.

К раствору 5-бром-2-фторпиридина (1,5 мл, 14,2 ммоль) в DMF (14 мл) было добавлено  $CS_2CO_3$  (9,3 г, 28,5 ммоль) и 3-гидрокситетрагидрофуран (1,7 мл, 21,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 суток, затем дали остыть до комнатной температуры (rt). Была добавлена вода, продукт был отфильтрован, промыт водой и высушен под вакуумом в течение ночи (3,5 г, 100%). MS (ESI): расчетная масса для  $C_9H_{10}BrNO_2$  243,0; отношение массы к заряду установлено 244,3, 246,3  $[M+H]^+$ .

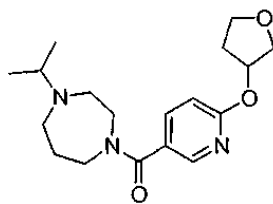
$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,7, 0,5 Гц, 1H), 5,52-5,48 (м, 1H), 4,04-3,95 (м, 2H), 3,93-3,86 (м, 2H), 2,30-2,19 (м, 1H), 2,15-2,08 (м, 1H).

Шаг В. В колбу, содержащую 5-бromo-2-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин (0,293 г, 1,2 ммоль),  $Na_2CO_3$  (0,318 г, 3,0 ммоль), изопропилпиперазин (0,143 мл, 1,0 ммоль), транс-ди-мк-ацетатобис[2-(ди-о-толилфосфино)бензил]ди-палладий(II) (катализатор Германа; 47 мг, 0,05 ммоль) и  $Mo(CO)_6$  (132 мг, 0,5 ммоль), было добавлено 2 мл чистой воды. Реакционная смесь была нагрета в микроволновой печи в течение 10 мин при 170°C, охлаждена до rt и профильтрована через слой диатомита. Фильтрат был разбавлен насыщенным (нас.) водным (вод.) раствором  $NaHCO_3$  и экстрагирован  $CH_2Cl_2$ . Объединенные органические слои были высушены ( $Na_2SO_4$ ), отфильтрованы и сконцентрированы. Остаток был очищен с помощью FCC (2M  $NH_3$  в MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) и получен желаемый продукт (105 мг, 33%). MS (ESI): расч. масса для  $C_{17}H_{25}N_3O_3$  319,2; отношение массы к заряду установлено 320,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,24 (дд, J=2,39, 0,6 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=8,5, 0,6 Гц, 1H), 5,61-5,56 (м, 1H), 4,07-3,96 (м, 2H), 3,95-3,87 (м, 2H), 3,84-3,39 (м, 4H), 2,79-2,68 (м, 1H), 2,63-2,44 (м, 4H), 2,33-2,21 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,5 Гц, 6H).

Свободное основание было растворено в  $CH_2Cl_2$  и обработано избыточным количеством раствора 1,25M HCl в метаноле. Растворитель и избыток HCl были удалены в вакууме и получена соль HCl для биологического испытания.

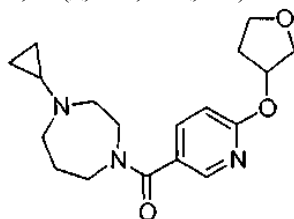
Соединения в примерах 2-9 были приготовлены с использованием способов, аналогичных тем, которые описаны в примере 1. Выходы и аналитические данные представлены для формы свободного основания.



Пример 2. (4-Изопропил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-3-ил]метанон хлористо-водородная соль.

Выход: 135 мг, 40%. MS (ESI): расч. масса для  $C_{18}H_{27}N_3O_3$  333,2; отношение массы к заряду установлено 334,5  $[M+H]^+$ .

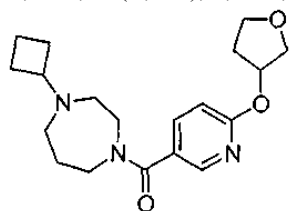
$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,18 (с, 1H), 7,61 (дд,  $J=8,5$ , 2,3 Гц, 1H), 6,71 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,56-5,51 (м, 1H), 3,99 (дд,  $J=10,4$ , 4,8 Гц, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,91-3,81 (м, 2H), 3,72-3,67 (м, 2H), 3,48-3,42 (м, 2H), 2,95-2,79 (м, 1H), 2,77-2,71 (м, 1H), 2,66-2,54 (м, 3H), 2,26-2,16 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 1H), 1,89-1,83 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 1H), 0,98 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,94 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H).



Пример 3. (4-Циклопропил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-3-ил]метанон.

Выход: 22 мг, 6%. MS (ESI): расч. масса для  $C_{18}H_{25}N_3O_3$  331,19; отношение массы к заряду установлено 332,5  $[M+H]^+$ .

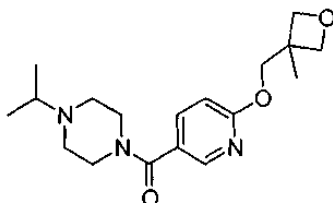
$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,22 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,75 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,60-5,56 (м, 1H), 4,04 (дд,  $J=10,4$ , 4,7 Гц, 1H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,95-3,86 (м, 2H), 3,77-3,71 (м, 2H), 3,56-3,48 (м, 2H), 2,99-2,92 (м, 1H), 2,88-2,77 (м, 3H), 2,31-2,21 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,97-1,77 (м, 3H), 0,53-0,34 (м, 4H).



Пример 4. (4-Циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-3-ил]метанон.

Выход: 132 мг, 38%. MS (ESI): расч. масса для  $C_{19}H_{27}N_3O_3$  345,2; отношение массы к заряду установлено 346,6  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,22 (с, 1H), 7,65 (дд,  $J=8,5$ , 2,4 Гц, 1H), 6,75 (дд,  $J=8,6$ , 0,6 Гц, 1H), 5,60-5,55 (м, 1H), 4,03 (дд,  $J=10,4$ , 4,7 Гц, 1H), 4,02-3,96 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 2H), 3,81-3,72 (м, 2H), 3,57-3,49 (м, 2H), 2,97-2,81 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,54-2,41 (м, 3H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H), 2,09-1,91 (м, 3H), 1,90-1,56 (м, 5H).



Пример 5. (4-Изопропилпиперазин-1-ил)-[6-(3-метилоксетан-3-илметокси)пиридин-3-ил]метанон хлористо-водородная соль.

Шаг А. 5-Бром-2-(3-метил-оксетан-3-илметокси)-пиридин.

Выход: 3,5 г, 95%. MS (ESI): расч. масса для  $C_{10}H_{12}NO_2$  257,01; отношение массы к заряду установлено 258,3, 260,3  $[M+H]^+$ .

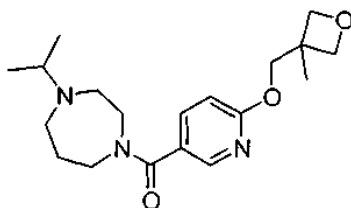
$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,19 (дд,  $J=2,6$ , 0,6 Гц, 1H), 7,66 (дд,  $J=8,7$ , 2,6 Гц, 1H), 6,71 (дд,  $J=8,7$ , 0,6 Гц, 1H), 4,63 (д,  $J=5,9$  Гц, 2H), 4,44 (д,  $J=5,9$  Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 1,42 (с, 3H).

Шаг В.

Выход: 11 мг, 3%. MS (ESI): расчетная масса для  $C_{18}H_{27}N_3O_3$ , 333,21; отношение массы к заряду установлено 334,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,25 (дд,  $J=2,4$ , 0,5 Гц, 1H), 7,70 (дд,  $J=8,5$ , 2,4 Гц, 1H), 6,82 (дд,  $J=8,5$ , 0,5 Гц, 1H),

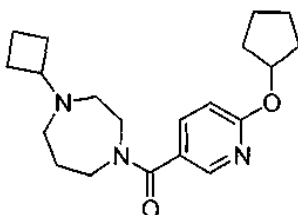
4,64 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,45 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,87-3,42 (м, 4H), 2,77-2,71 (м, 1H), 2,66-2,42 (м, 4H), 1,43 (с, 3H), 1,05 (д, J=6,5 Гц, 6H).



Пример 6. (4-Изопропил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(3-метилоксетан-3-илметокси)пиридин-3-ил]метанон хлористо-водородная соль.

Выход: 11 мг, 3%. MS (ESI): расч. масса для  $C_{19}H_{29}N_3O_3$  347,2; отношение массы к заряду установлено 348,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,24 (с, 1H), 7,69 (дд, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,65 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,45 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,54-3,48 (м, 2H), 3,03-2,77 (м, 2H), 2,74-2,60 (м, 3H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,08-0,97 (м, 6H).



Пример 7. (4-Циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(циклопентоксипиридин-3-ил)метанон.

Шаг А. 5-Бром-2-циклопентоксипиридин.

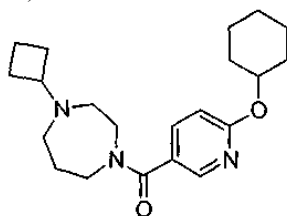
Выход: 1,69 г, 82%. MS (ESI): расч. масса для  $C_{10}H_{12}BrNO$  241,01; отношение массы к заряду установлено 242,3, 244,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,18 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,34-5,30 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 2H), 1,82-1,73 (м, 4H), 1,67-1,58 (м, 2H).

Шаг В.

Выход: 114 мг, 33%. MS (ESI): расч. масса для  $C_{20}H_{29}N_3O_2$  343,2; отношение массы к заряду установлено 344,6  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,21 (с, 1H), 7,60 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=8,5, 0,5 Гц, 1H), 5,40-5,35 (м, 1H), 3,77-3,67 (м, 2H), 3,56-3,47 (м, 2H), 2,91-2,77 (м, 1H), 2,62-2,55 (м, 1H), 2,51-2,36 (м, 3H), 2,06-1,87 (м, 5H), 1,86-1,70 (м, 7H), 1,69-1,53 (м, 4H).



Пример 8. (4-Циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(циклогексилокси)пиридин-3-ил]метанон.

Шаг А. 5-Бром-2-циклогексилоксипиридин.

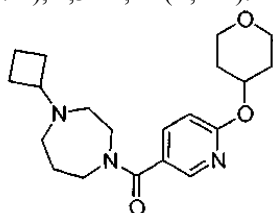
Выход: 1,73 г, 79%. MS (ESI): расч. масса для  $C_{10}H_{14}BrNO$  255,03; отношение массы к заряду установлено 256,4, 258,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,15 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,99-4,93 (м, 1H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,82-1,75 (м, 2H), 1,62-1,54 (м, 1H), 1,54-1,36 (м, 4H), 1,34-1,24 (м, 1H).

Шаг В.

Выход: 100 мг, 28%. MS (ESI): расч. масса для  $C_{21}H_{31}N_3O_2$  357,2; отношение массы к заряду установлено 358,5  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,19 (с, 1H), 7,61 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=8,5, 0,6 Гц, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 2H), 3,57-3,47 (м, 2H), 2,92-2,78 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,51-2,38 (м, 3H), 2,07-1,89 (м, 5H), 1,87-1,71 (м, 5H), 1,70-1,35 (м, 7H), 1,32-1,22 (м, 1H).



Пример 9. (4-Циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(тетрагидропиран-4-илокси)пиридин-3-ил]метанон.

Шаг А. 5-Бром-2-(тетрагидропиран-4-илокси)пиридин.

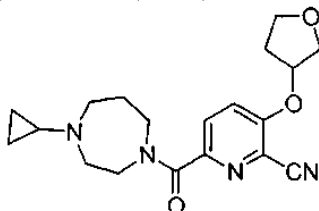
Выход: 2,16 г, 98%. MS (ESI): расч. масса для  $C_{10}H_{12}BrNO_2$  257,01; отношение массы к заряду установлено 258,1, 260,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,15 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,63 (дд,  $J=8,8$ , 2,5 Гц, 1H), 6,64 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,20-5,14 (м, 1H), 4,01-3,93 (м, 2H), 3,60 (ддд,  $J=11,9$ , 9,2, 3,0 Гц, 2H), 2,08-2,01 (м, 2H), 1,81-1,72 (м, 2H).

Шаг В.

Выход: 81 мг, 22%. MS (ESI): расч. масса для  $C_{20}H_{29}N_3O_3$  359,22; отношение массы к заряду установлено 360,6  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,21 (с, 1H), 7,65 (дд,  $J=8,5$ , 2,4 Гц, 1H), 6,73 (дд,  $J=8,5$ , 0,6 Гц, 1H), 5,31-5,21 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 2H), 3,78-3,72 (м, 2H), 3,61 (ддд,  $J=11$ , 9, 9,1, 2,9 Гц, 2H), 3,57-3,49 (м, 2H), 2,96-2,80 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,54-2,40 (м, 3H), 2,11-1,91 (м, 5H), 1,90-1,73 (м, 5H), 1,67-1,50 (м, 2H).



Пример 10. 6-(4-Циклопропил-[1,4]дiazепан-1-карбонил)-3-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-2-карбонитрил.

Шаг А. 5-Бром-1-оксопиридин-2-карбоновая кислота.

К смеси 5-бромпиколиновой кислоты (18,5 г, 91,6 ммоль) и комплекса мочевины с перекисью водорода (18,2 г, 0,194 моль) в ацетонитриле (275 мл) при 0°C был добавлен трифторуксусный ангидрид (26 мл, 0,187 моль). После 4,5 ч смесь была обработана вод.  $Na_2S_2O_3$  при 0°C, перемешана в течение 10 мин, а затем экстрагирована  $CH_2Cl_2$  (300 мл  $\times$  5). Объединенные органические слои были сконцентрированы и получен неочищенный продукт, из которого была образована взвесь в кипящей воде (500 мл) и профильтрована. Отфильтрованное твердое вещество было растерто в порошок с кипящим MeOH (500 мл) дважды, в результате был получен желтый порошок. Водный и метанольный экстракты были объединены и сконцентрированы до сухого состояния, в результате было получено >100% кислоты в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS (ESI): расч. масса для  $C_6H_4BrNO_3$  216,94; отношение массы к заряду установлено 218,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $d^6$ -DMSO): 17,70 (с, 1H), 9,19 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,18-8,12 (м, 2H).

Шаг В. (5-Бром-1-оксопиридин-2-ил)-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-ил)метанон.

Смесь 5-бром-1-оксопиридин-2-карбоновой кислоты (10,0 г 45,9 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (HOBt; 9,93 г, 73,4 ммоль), и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC; 13,4 г, 70,3 ммоль) в DMF (300 мл) была перемешана в течение 5 мин, а затем обработана 1-циклопропил-[1,4]дiazепан дигидрохлоридом (12,4 г, 58,4 ммоль) и 1,8-дiazабицикло[5.4.0]ундек-7-еном (DBU; 21,0 мл, 0,140 моль). Через 22 ч смесь была разбавлена  $CH_2Cl_2$  и промыта раствором 1N NaOH и водой. Органический слой был высушен и сконцентрирован. Остаток был очищен методом FCC и получено соединение (13,2 г, 85%). MS (ESI): расч. масса для  $C_{14}H_{18}BrN_3O_2$  339,06; отношение массы к заряду установлено 340,2  $[M+H]^+$ .

Шаг С. 3-Бром-6-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-карбонил)пиридин-2-карбонитрил.

Смесь (5-бром-1-оксопиридин-2-ил)-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-ил)метанона (13,1 г, 38,8 ммоль), TMSCN (26,0 мл, 195 ммоль), и диметилкарбамилхлорида (18,0 мл, 195 ммоль) была нагрета при 50°C в течение 16 ч. Смеси дали охладиться до rt и влили в ледяную воду, содержащую NaOH. Смесь экстрагировали  $CH_2Cl_2$  (2 $\times$ ) и объединенные органические слои высушили и сконцентрировали, в результате чего получили неочищенный продукт. Неочищенный материал очистили по методу FCC, в результате получили целевое соединение (13,6 г, 76%). MS (ESI): расч. масса для  $C_{15}H_{17}BrN_4O$  348,06; отношение массы к заряду установлено 349,6  $[M+H]^+$ .

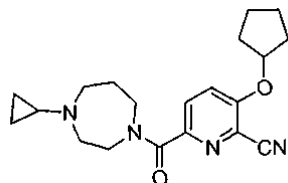
$^1H$  ЯМР ( $d^6$ -ацетон): 8,42 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,83-7,81 (м, 1H), 3,70-3,68 (м, 2H), 3,55-3,52 (м, 2H), 2,93-2,91 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 3H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,84-1,80 (м, 1H), 0,46-0,44 (м, 1H), 0,43-0,41 (м, 1H), 0,37-0,35 (м, 1H), 0,32-0,30 (м, 1H).

Шаг D.

Смесь 3-бром-6-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-карбонил)пиридин-2-карбонитрила (0,600 г, 1,71 ммоль), 3-гидрокситетрагидрофурана (301 мг, 3,41 ммоль) и безводного  $Cs_2CO_3$  (1,67 г, 5,13 ммоль) в DMSO (7 мл) была нагрета микроволновым излучением при 150°C в течение 35 мин. Смесь была разбавлена водой и экстрагирована  $Et_2O$ . Объединенные органические слои были высушены ( $Na_2CO_3$ ) и сконцентрированы. Остаток был очищен методом FCC и получено целевое соединение (280 мг, 46%). MS (ESI): расч. масса для  $C_{19}H_{24}N_4O_3$  356,4; отношение массы к заряду установлено 357,5  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,94 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 5,08-5,04 (м, 1H), 4,12-3,93 (м, 4H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,69-3,63 (м, 2H), 2,98-2,92 (м, 2H), 2,87-2,81 (м, 2H), 2,35-2,25 (м, 1H), 2,25-2,18 (м, 1H), 1,97-1,83 (м, 3H), 0,51-0,35 (м, 4H).

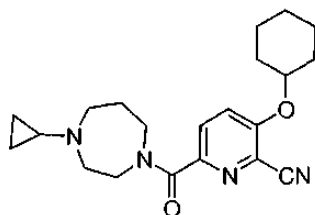
Соединения в примерах 11-12 были приготовлены с использованием способов, аналогичных тем, которые описаны в примере 10.



Пример 11. 3-Циклопентокси-6-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-карбонил)пиридин-2-карбонитрил.

Выход: 33 мг, 5%. MS (ESI): расч. масса для  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$  354,4; отношение массы к заряду установлено 355,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,92 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,93-4,88 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 2H), 2,98-2,92 (м, 2H), 2,87-2,81 (м, 2H), 1,99-1,84 (м, 9H), 1,75-1,65 (м, 2H), 0,51-0,36 (м, 4H).



Пример 12. 3-Циклогексилокси-6-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-карбонил)пиридин-2-карбонитрил.

Выход: 98 мг, 15%. MS (ESI): расч. масса для  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$  368,4; отношение массы к заряду установлено 369,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,88 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,49-4,43 (м, 1H), 3,75-3,70 (м, 2H), 3,69-3,62 (м, 2H), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,85-2,79 (м, 2H), 1,97-1,78 (м, 7H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,46-1,35 (м, 3H), 0,49-0,33 (м, 4H).

Пример 13. (4-Циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(тетрагидропиран-4-илокси)пиридин-3-ил]метанон·HCl.

К раствору (4-циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(тетрагидропиран-4-илокси)пиридин-3-ил]метанона (6,17 г, 17,2 ммоль) в IPA (100 мл) была добавлена безводная кислота HCl (5-6 М в IPA, 3,44 мл, 17,2 ммоль). Затем смесь была нагрета до  $80^\circ\text{C}$  и охлаждена до  $60^\circ\text{C}$  для активизации осаждения. В этот момент были добавлены затравочные кристаллы. Охлаждение до rt, фильтрование, промывка IPA (50 мл) и высушивание при  $50^\circ\text{C}$  позволили получить целевое соединение в виде белого кристаллического вещества (5,29 г, 78% выход).

$^1\text{H}$ -NMR: (400 МГц, DMSO)  $\delta$ , 11,46 (бс, 1H), 8,29 (бс, 1H), 7,82 (бд,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,22 (м, 1H), 4,18-3,22 (м, 11H), 3,10-2,90 (м, 2H), 2,48-2,25 (м, 3H), 2,25-1,97 (м, 5H), 1,78-1,59 (м, 4H). Элементный анализ для  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3$ : C, 60,67; H, 7,64; N, 10,61; Cl, 8,95, установлено: C, 60,71; H, 7,90; N, 10,50; Cl, 8,88.

### Биологические методы

Рецепторное связывание  $\text{H}_3$  (человек).

Связывание соединений клонированными человеческими рецепторами  $\text{H}_3$ , стабильно выраженное в клетках SK-N-MC, было проведено так, как описано в Barbier, A.J. et al. (Br. J. Pharmacol. 2004, 143(5), 649-661).

Рецепторное связывание  $\text{H}_3$  (крыса).

Мозг крысы без мозжечка (Zivic Laboratories Inc., Pittsburgh, PA) был гомогенизирован в 50 mM Tris-HCl/5 mM EDTA и центрифугирован при 1000 об/мин в течение 5 мин. Супернатант был удален и центрифугирован при 15000 об/мин в течение 30 мин. Осадки были вновь гомогенизированы в 50 mM Tris/5 mM EDTA (pH 7,4). Мембраны были инкубированы 0,8 нМ N-[ $^3\text{H}$ ]- $\alpha$ -метилгистамина плюс/минус тестовыми соединениями в течение 60 мин при  $25^\circ\text{C}$  и собраны с помощью быстрой фильтрации на стекловолокнистых фильтрах GF/C (предварительно обработанных 0,3% полиэтиленimina), после чего четыре раза провели промывку буферным раствором. Неспецифическое связывание было определено в присутствии 100 мкМ гистамина. Подавляющая концентрация (определяющая 50% максимального эффекта ингибирования, значение  $\text{IC}_{50}$ ) была определена с помощью программы вычерчивания кривых (GraphPad, San Diego, CA) и приведена к значениям  $K_i$  на основании константы диссоциации N-[ $^3\text{H}$ ]- $\alpha$ -метилгистамина ( $K_d$ ) концентрацией 0,8 нМ.

Накопление циклического АМФ.



Были созданы сублинии клеток SK-N-MC, которые выражали конструкцию-репортер и либо человеческий, либо крысиный рецептор H<sub>3</sub>. Значения pA<sub>2</sub> были получены так, как описано в Barbier et al. (2004).

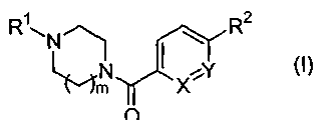
Данные для соединений, испытанных в приведенных выше биологических экспериментах, представлены в таблице как средние величины полученных результатов (н/и = не испытывалось).

Пример	Человеческий H <sub>3</sub> K <sub>1</sub> (нМ)	Крысиный H <sub>3</sub> K <sub>1</sub> (нМ)	Человеческий pA <sub>2</sub>	Крысиный pA <sub>2</sub>
1	104	н/и	н/и	н/и
2	9,0	н/и	н/и	н/и
3	6,8	н/и	н/и	н/и
4	1,3	58	9,48	7,84
5	5010	н/и	н/и	н/и
6	37	н/и	н/и	н/и
7	1,1	44	9,31	8,32
8	0,8	17	8,98	8,01
9	0,9	28*	9,63	8,36
10	21	н/и	н/и	н/и
11	6,0	н/и	н/и	н/и
12	2,2	н/и	н/и	н/и

\* Соединение испытано как соль трифторуксусной кислоты.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I)



где R<sup>1</sup> означает -C<sub>1-5</sub>алкильную или циклоалкильную группу;

m означает 1 или 2;

R<sup>2</sup> означает -H или -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

где R<sup>3</sup> означает -H и

R<sup>4</sup> означает циклоалкильное кольцо или гетероциклоалкильное кольцо, незамещенное или замещенное -C<sub>1-4</sub>алкилом или ацетилом; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо или гетероциклоалкильное кольцо, незамещенное или замещенное -C<sub>1-4</sub>алкилом или ацетилом;

X означает N или CH и

Y означает N или CR<sup>a</sup>;

где R<sup>a</sup> означает -H, -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> или -CN;

при условии, что один из X и Y означает N и один из R<sup>2</sup> и R<sup>a</sup> означает -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

где циклоалкильная группа представляет собой моноциклическое углеродное кольцо, имеющее от 3 до 10 атомов;

циклоалкильное кольцо представляет собой моноциклическое углеродное кольцо, имеющее от 3 до 10 атомов;

гетероциклоалкильное кольцо представляет собой насыщенную моноциклическую кольцевую структуру, содержащую от 4 до 7 атомов в структуре кольца, выбранных из атомов углерода и одного гетероатома, выбранного из азота, кислорода и серы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> означает изопропил, циклопропил, циклобутил или цикlopентил.

3. Соединение по п.2, где R<sup>1</sup> означает циклопропил или циклобутил.

4. Соединение по п.1, где m означает 1.

5. Соединение по п.1, где m означает 2.

6. Соединение по п.1, где X означает N.

7. Соединение по п.1, где Y означает N.

8. Соединение по п.1, где R<sup>2</sup> означает -H и R<sup>a</sup> означает -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.

9. Соединение по п.1, где R<sup>2</sup> означает -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> и R<sup>a</sup> не означает -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.

10. Соединение по п.1, где R<sup>3</sup> означает -H и R<sup>4</sup> означает циклопропил, циклобутил или 3-метилоксетан-3-ил.

11. Соединение по п.1, где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обра-

зуют циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, оксепанил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил, пирролидинил, тиепанил, пиперидинил или азепанил, незамещенный или замещенный метилом, этилом, изопропилом или ацетилом.

12. Соединение по п.1, где  $-OCHR^3R^4$  означает тетрагидрофуран-3-илокси, 3-метилоксетан-3-илметокси, циклопентилокси, циклогексилокси, тетрагидропиран-4-илокси, тетрагидропиран-3-илокси, циклобутилокси, оксепан-4-илокси, оксепан-3-илокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, тетрагидротиофен-3-илокси, тетрагидротиопиран-4-илокси, 1-метилпирролидин-3-илокси, 1-ацетилпирролидин-3-илокси, тиепан-3-илокси, тиепан-4-илокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, 1-ацетилпиперидин-4-илокси, 1-изопропилазепан-4-илокси, 1-ацетилазепан-4-илокси, 1-этилазепан-3-илокси или 1-ацетилазепан-3-илокси.

13. Соединение по п.1, где  $-OCHR^3R^4$  означает тетрагидрофуран-3-илокси, 3-метилоксетан-3-илметокси, циклопентилокси, циклогексилокси или тетрагидропиран-4-илокси.

14. Соединение по п.7, где  $-OCHR^3R^4$  означает тетрагидрофуран-3-илокси, 3-метилоксетан-3-илметокси, циклопентилокси, циклогексилокси или тетрагидропиран-4-илокси.

15. Соединение по п.7, где  $-OCHR^3R^4$  означает тетрагидропиран-4-илокси и  $m$  означает 2.

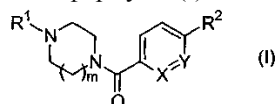
16. Соединение, выбранное из

(4-изопропилпиперазин-1-ил)-[6-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-3-ил]метанона,  
 (4-изопропил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-3-ил]метанона,  
 (4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-3-ил]метанона,  
 (4-циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-3-ил]метанона,  
 (4-изопропилпиперазин-1-ил)-[6-(3-метилоксетан-3-илметокси)пиридин-3-ил]метанона,  
 (4-изопропил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(3-метилоксетан-3-илметокси)пиридин-3-ил]метанона,  
 (4-циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил)-(6-циклопентоксипиридин-3-ил)метанона,  
 (4-циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил)-(6-циклогексилоксипиридин-3-ил)метанона,  
 (4-циклобутил-[1,4]дiazепан-1-ил)-[6-(тетрагидропиран-4-илокси)пиридин-3-ил]метанона,  
 6-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-карбонил)-3-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-2-карбонитрила,

3-циклопентокси-6-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-карбонил)пиридин-2-карбонитрила,  
 3-циклогексилокси-6-(4-циклопропил-[1,4]дiazепан-1-карбонил)пиридин-2-карбонитрила  
 или их фармацевтически приемлемых солей.

17. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, обусловленного активностью гистаминового рецептора  $H_3$ , содержащая:

(а) эффективное количество соединения формулы (I)



где  $R^1$  означает  $-C_{1-5}$ алкильную или циклоалкильную группу;

$m$  означает 1 или 2;

$R^2$  означает  $-H$  или  $-OCHR^3R^4$ ;

где  $R^3$  означает  $-H$  и

$R^4$  означает циклоалкильное кольцо или гетероциклоалкильное кольцо, незамещенное или замещенное  $-C_{1-4}$ алкилом или ацетилом; или  $R^3$  и  $R^4$ , взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо или гетероциклоалкильное кольцо, незамещенное или замещенное  $-C_{1-4}$ алкилом или ацетилом;

$X$  означает  $N$  или  $CH$  и

$Y$  означает  $N$  или  $CR^a$ ;

где  $R^a$  означает  $-H$ ,  $-OCHR^3R^4$  или  $-CN$ ;

при условии, что один из  $X$  и  $Y$  означает  $N$  и один из  $R^2$  и  $R^a$  означает  $-OCHR^3R^4$ ;

где циклоалкильная группа представляет собой моноциклическое углеродное кольцо, имеющее от 3 до 10 атомов;

циклоалкильное кольцо представляет собой моноциклическое углеродное кольцо, имеющее от 3 до 10 атомов;

гетероциклоалкильное кольцо представляет собой насыщенную моноциклическую кольцевую структуру, содержащую от 4 до 7 атомов в структуре кольца, выбранных из атомов углерода, и одного гетероатома, выбранного из азота, кислорода и серы;

или его фармацевтически приемлемую соль; и

(b) фармацевтически приемлемый наполнитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2