



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103468** (13) **C2**

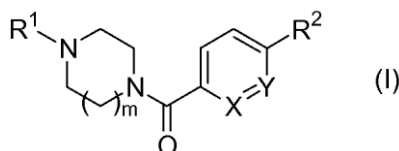
(51) МПК (2013.01)

C07D 401/14 (2006.01)**C07D 407/14** (2006.01)**C07D 409/14** (2006.01)**A61K 31/495** (2006.01)**A61P 25/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2010 07603	(72) Винахідник(и):	Лєставіч Майкл А. (US), Стокінг Емілі М. (US)
(22) Дата подання заявки:	17.11.2008	(73) Власник(и):	ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.10.2013	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/989,246	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2007/167435 A1 (MUTANI MWANGI W [KE] ET AL), 19.07.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20.11.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.09.2010, Бюл.№ 18		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.10.2013, Бюл.№ 20		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2008/083764, 17.11.2008		

(54) СПОЛУКИ ЦИКЛОАЛКІЛОКСИ- І ГЕТЕРОЦИКЛОАЛКІЛОКСИПІРИДИНУ ЯК МОДУЛЯТОРИ ГІСТАМІНОВОГО РЕЦЕПТОРА H₃**(57) Реферат:**

Деякі сполуки циклоалкілокси- і гетероциклоалкілоксипіридину є модуляторами гістамінового рецептора H₃, застосовними при лікуванні захворювань, опосередкованих гістаміновим рецептором H₃.



UA 103468 C2

Галузь винаходу

Даний винахід стосується певних сполук циклоалкілокси- і гетероциклоалкілоксипіридину, фармацевтичних композицій, що містять їх, і способів їх застосування для лікування захворювань, розладів і станів, опосередкованих гістаміновим рецептором H₃.

5 Передумови створення винаходу

Гістаміновий рецептор H₃ уперше був описаний як пресинаптичний ауторецептор центральної нервової системи (Arrang, J.-M. et al. Nature 1983, 302, 832-837), контролюючий синтез і виділення гістаміну. Гістаміновий рецептор H₃ представлений, головним чином, в центральній нервовій системі ссавців, і зовсім мало - в периферичних тканинах, таких як гладкі м'язи судин.

10 Так, лікування деяких станів за допомогою антагоністів гістаміну H₃ і зворотних агоністів було запропоноване на основі фармакології тварин і інших експериментів з відомими антагоністами гістаміну H₃ (наприклад, з тіоперамідом) (див: Krause et al. і Phillips et al. в "The Histamine H₃ Receptor-A Target for New Drugs", Leurs, R. and Timmerman, H., (Eds.), Elsevier, 1998, pp. 175-196 і 197-222; Morisset, S. et al. Nature 2000, 408, 860-864.) У коло цих станів входять розлади пізнавальних здатностей, розлади сну, психічні і інші розлади.

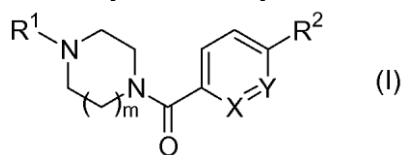
Наприклад, було показано, що антагоністи гістаміну H₃ фармакологічно активні відносно ряду основних симптомів депресії, в тому числі розладів сну (наприклад, порушень сну, швидкої стомлюваності і летаргії) і труднощів пізнавального процесу (наприклад, погіршення концентрації і пам'яті), як описано вище. Огляд див. в: Bonaventure, P. et al. Biochem. Pharm. 2007, 73, 1084-1096; Letavic, M.A. et al. Prog. Med. Chem. 1996, 44, 181-206. Досі залишається необхідність в сильнодіючих модуляторах гістамінового рецептора H₃ з бажаними фармакологічними властивостями.

25 У різних літературних джерелах описуються інгібітори гістамінового рецептора H₃ з малим розміром молекул: PCT Intl. Appl. Publ. WO 2005/040144 (діазепаніл-похідні); патентна заявка США Publ. US 2007/0167435 (феноксипіперидини); патентна заявка США Publ. US 2005/222151 (гетероциклічні сполуки нон-імідазолу); патентна заявка США Publ. US 2007/219240 (N-замещенние-азацикламіни); патентна заявка США Publ. US 2006/0052597 (арилоксіалкіламіно-похідні); патентна заявка США Publ. US 2006/0178375 (гетероарилокси-азотвмісні похідні); патентна заявка США 11/753,607 (Attorney Docket No. PRD2678); також патентна заявка США 11/766,144 (Attorney Docket No. PRD2686).

Короткий опис винаходу

35 До даного моменту встановлено, що деякі похідні циклоалкілокси- і гетероциклоалкілоксипіридину виявляють активність відносно модулювання гістамінового рецептора H₃. Таким чином, даний винахід описує загальний і переважні варіанти здійснення винаходу, що визначаються, відповідно, незалежними і залежними пунктами формули винаходу, які додаються до цього документа і включаються в нього шляхом посилання.

У одному загальному аспекті винахід стосується сполуки, що має наступну формулу (I):



40 де R¹ означає -C₁₋₅ алкілну або насичену циклоалкілну групу;

m означає 1 або 2;

R² означає -H або -OCHR³R⁴;

де R³ означає -H; і

45 R⁴ означає циклоалкільне або гетероциклоалкільне кільце, незаміщене або заміщене -C₁₋₄ алкілом або ацетилом;

або R³ і R⁴ разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільне або гетероциклоалкільне кільце, незаміщене або заміщене -C₁₋₄ алкілом або ацетилом;

X означає N або CH; і

50 Y означає N або CR^a;

де R^a означає -H, -OCHR³R⁴, -CH₂NR^bR^c, -CN, -CO₂C₁₋₄алкіл, -CO₂H або -CONR^bR^c;

R^b і R^c кожний незалежно означають -H або -C₁₋₄ алкіл;

при умові, що один з X і Y означає N і один з R² і R^a означає -OCHR³R⁴;

55 або її фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт.

У наступному загальному аспекті винахід стосується лікарських препаратів, кожний з яких включає: (а) ефективну кількість сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтично прийнятні проліки, або фармацевтично активний метаболіт; і (b) фармацевтично прийнятний наповнювач.

У іншому загальному аспекті винахід направлений на спосіб лікування пацієнтів з або діагностованими захворюваннями, що є розладами або порушенням здоров'я, зумовленими активністю гістамінового рецептора H₃. Спосіб включає введення пацієнтам, потребуючим такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків, або фармацевтично активного метаболіту.

У певних переважних варіантах здійснення способу даного винаходу захворювання, розлади або випадки порушення здоров'я вибирають з групи, що включає: розлади пізнавальних здатностей, розлади сну, психічні розлади і інші розлади.

Додаткові варіанти здійснення винаходу, особливості і достоїнства винаходу будуть очевидні з наступного детального опису і практичного здійснення винаходу.

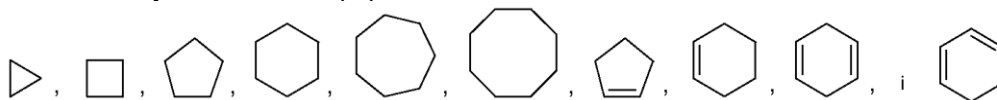
Докладный опис

Даний винахід може бути оцінений більш повно з нижченаведеного опису, що включає глосарій термінів і заключні приклади. Скорочено публікації, що цитуються, включаючи патенти, включені в даний опис за допомогою посилання.

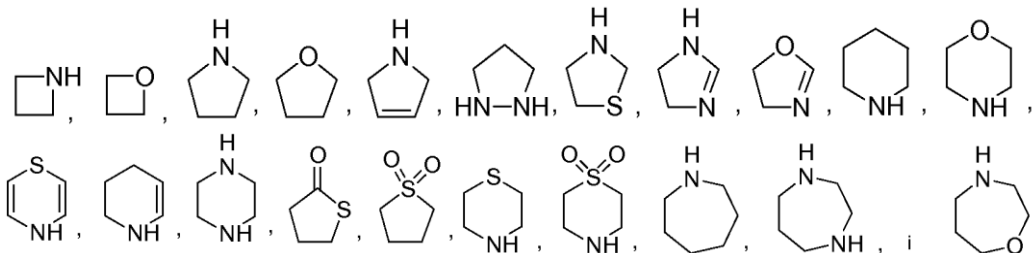
Терміни «що включає», «що містить», «що перебуває» використовуються в цьому документі в їх відкритому, необмеженому значенні.

Термін «алкіл» стосується алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають: метил (Me, який може бути структурно позначений зв'язком «/»), етил (Et), н-пропіл, ізопропіл (iPr), бутил (Bu або n-Bu), ізобутил (iBu), втор-бутил, трет-бутил (t-Bu), пентил, ізопентил, трет-пентил, гексил, ізогексил і групи, які в світлі знань рядового фахівця в галузі і відомості, представленої в цьому документі, можуть вважатися еквівалентними одному з вищенаведених прикладів.

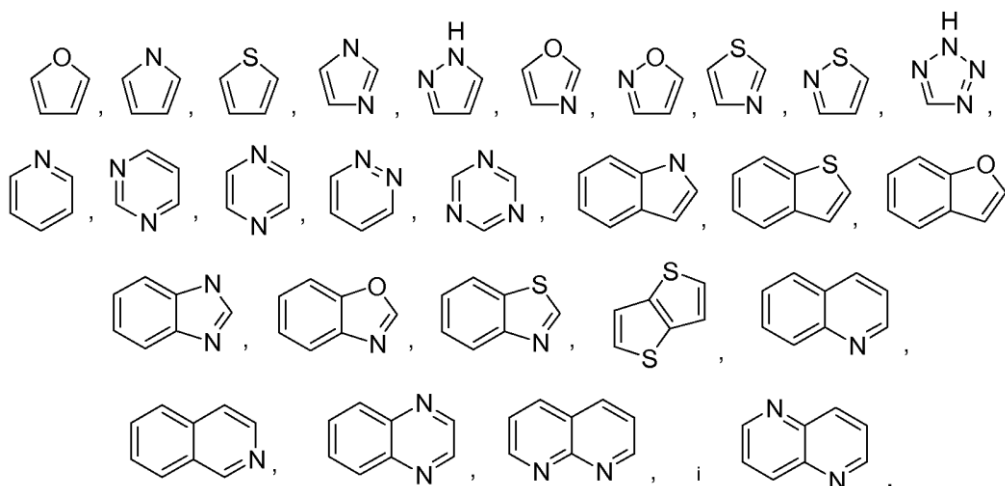
Термін «циклоалкіл» стосується насиченого або частково насиченого моноциклічного вуглецевого кільця, що має від 3 до 10 атомів. Пояснювальні приклади циклоалکیلних груп включають наступні об'єкти, в формі відповідно пов'язаних складових:



«Гетероциклоалкіл» стосується насиченої або частково насиченої моноциклічної кільцевої структури, що містить від 4 до 7 атомів в структурі кільця, вибраних з атомів вуглецю, і до двох гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки. Структура кільця може необов'язково містити до двох оксогруп, приєднаних до гетероатомів сірки. Ілюстративні об'єкти, в формі відповідним чином пов'язаних складових, включають:



Термін «гетероарил» стосується моноциклічного, об'єднаного біциклічного або об'єднаного поліциклічного ароматичного гетероциклу (гетероциклічної структури, що має в кільці атоми, вибрані з атомів вуглецю і до чотирьох гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки), що має від 3 до 12 атомів. Ілюстративні приклади гетероарильних груп включають наступні об'єкти в формі відповідним чином пов'язаних складових:



Як стане ясно фахівцям в галузі, види циклоалкільних, гетероциклоалкільних і гетероарильних груп, перерахованих або проілюстрованих вище, не є вичерпними, і також можуть бути вибрані додаткові види в рамках мети даного винаходу.

5 Терміном «галоген» означається хлор, фтор, бром або йод. Термін «гало» означає хлор, фтор, бром і йод.

Термін «заміщений» означає, що вказана функціональна група або складова має один або декілька замісників. Термін «незаміщений» означає, що вказана група не має замісників. Термін «необов'язково заміщений» означає, що вказана група не має замісників або має один (або
10 більше) замісник. Там, де термін «заміщений» використовується для опису структурної системи, це означає, що заміщення відбувається на будь-якій позиції системи, де це допускається валентністю. У тих випадках, коли для певної складової або групи явно не указано, що вона є необов'язково заміщеною або заміщеною будь-яким певним замісником, передбачається, що така складова або група є незаміщеною.

15 Передбачається, що будь-яка наведена в цьому документі формула може являти собою сполуку, що має структури, відображені структурною формулою, а також її певні варіації або форми. Зокрема, сполука будь-якої наведеної в цьому документі формули можуть мати асиметричні центри, а, отже, існувати в різних енантімерних формах. Всі оптичні ізомери і стереоізомери сполук загальної формули, а також суміші таких, розглядаються в рамках даної
20 формули. Таким чином, будь-яка наведена тут формула призначена для позначення рацемату, однієї або більше енантімерних форм, однієї або більше діастереомерних форм, однієї або більше атропізомерних форм і сумішей згаданого. Крім того, певні структури можуть існувати як геометричні ізомери (наприклад, цис- і транс ізомери), як таутомери або як атропізомери. Крім того, будь-яка наведена тут формула включає гідрати, сольвати і поліморфи таких сполук, а
25 також суміші вказаного.

Будь-яка наведена тут формула також призначена для позначення немічених форм, також як і мічених ізотопами форм сполук. Сполуки, мічені ізотопами, мають структури, відповідні формулам, представленим в цьому документі, за винятком того, що один або більше атомів замінені атомом, що має певну масу або масове число. Приклади ізоотопів, які можуть бути
30 впроваджені в сполуку винаходу, включають ізоотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, хлору і йоду, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , відповідно. Такі мічені ізотопами сполуки придатні для досліджень метаболізму (переважно з ^{14}C), досліджень кінетики реакцій (наприклад, з ^2H або ^3H), в методиках виявлення або одержання зображень [таких як томографія, основана на методі позитронної емісії (PET) або
35 однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT)], включаючи кількісні аналізи ліків або субстрат тканин, або при радіаційній терапії пацієнтів. Зокрема, сполуки, мічені ^{18}F або ^{11}C можуть бути особливо переважні для досліджень PET або SPECT. Більш того заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто, ^2H) може мати певні терапевтичні переваги як наслідок більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищений період напіввиведення in vivo або зниження необхідного дозування. Сполуки даного винаходу, мічені ізотопами, і проліки таких можливо, як правило, приготовані шляхом здійснення процедур згідно з схемами або прикладами і способами приготування, описаними нижче, шляхом заміни реагенту, що не містить мічених атомів, на досяжний реагент з міченими атомами.

45 При посиланні на будь-яку дану тут формулу вибір специфічної складової з переліку можливих різновидів для вказаної змінної не означає таке ж визначення складової для змінної,

що з'являється де-небудь в іншому місці документа. Іншими словами, там, де змінна з'являється частіше, ніж один раз, вибір різновидів з вказаного переліку не залежить від вибору різновидів для тієї ж змінної де-небудь в іншому місці формули.

У переважному варіанті здійснення винаходу формули (I), R^1 означає ізопропіл, циклопропіл, циклобутил або цикlopентил, переважно R^1 означає циклопропіл або циклобутил.

У деяких варіантах здійснення винаходу m означає 1. В інших варіантах здійснення винаходу m означає 2.

У деяких варіантах здійснення винаходу X означає N . В інших варіантах здійснення винаходу Y означає N .

У деяких варіантах здійснення винаходу R^2 означає H і R^a означає $-OCHR^3R^4$. У інших варіантах здійснення винаходу R^2 означає $-OCHR^3R^4$ і R^a не є $-OCHR^3R^4$.

У деяких варіантах здійснення винаходу R^3 означає H і R^4 означає циклопропіл, циклобутил або 3-метилокситан-3-іл. У інших варіантах здійснення винаходу R^3 і R^4 взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані з утворенням циклобутилу, цикlopентилу, циклогексилу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу, оксепанілу, тетрагідротіофенілу, тетрагідротіопіранілу, піролідинілу, тіепанілу, піперидинілу або азепанілу, незаміщеним або заміщеним метилом, етилом, ізопропілом або ацетилом.

У наступних варіантах здійснення винаходу $-OCHR^3R^4$ означає тетрагідрофуран-3-ілокси, 3-метилокситан-3-ілметокси, цикlopентилокси, циклогексилокси, тетрагідропіран-4-ілокси, тетрагідропіран-3-ілокси, циклобутилокси, оксепан-4-ілокси, оксепан-3-ілокси, циклобутилметокси, циклопропілметокси, тетрагідротіофен-3-ілокси, тетрагідротіопіран-4-ілокси, 1-метилпіролідін-3-ілокси, 1-ацетилпіролідін-3-ілокси, тіепан-3-ілокси, тіепан-4-ілокси, 1-метилпіперидин-4-ілокси, 1-ацетилпіперидин-4-ілокси, 1-ізопропілазепан-4-ілокси, 1-ацетилазепан-4-ілокси, 1-етилазепан-3-ілокси або 1-ацетилазепан-3-ілокси. У наступних варіантах здійснення винаходу $-OCHR^3R^4$ означає тетрагідрофуран-3-ілокси, 3-метилокситан-3-ілметокси, цикlopентилокси, циклогексилокси або тетрагідропіран-4-ілокси.

У інших переважних варіантах здійснення винаходу $-OCHR^3R^4$ означає тетрагідропіран-4-ілокси і m означає 2.

У деяких переважних варіантах здійснення винаходу сполуки формули (I) вибрані з групи, що включає:

Приклад	Хімічна назва
1	(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
2	(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
3	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
4	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
5	(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(3-метилокситан-3-ілметокси)-піридин-3-іл]-метанон;
6	(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-метилокситан-3-ілметокси)-піридин-3-іл]-метанон;
7	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(циклопентилоксіпіридин-3-іл)-метанон];
8	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(циклогексилоксіпіридин-3-іл)-метанон];
9	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
10	6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-2-карбонітрил;
11	3-циклопентилокси-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-карбонітрил;
12	3-циклогексилокси-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-карбонітрил;
13	(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
14	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
15	(4-циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
16	(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
17	(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
18	(4-циклобутилпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;

Приклад	Хімічна назва
19	(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
20	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-2-іл]-метанон;
21	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-2-іл]-метанон;
22	(6-циклобутоксипіридин-3-іл)-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-метанон;
23	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(оксепан-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
24	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(оксепан-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
25	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-циклобутилметоксипіридин-3-іл)-метанон;
26	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-циклопропілметоксипіридин-3-іл)-метанон;
27	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідротіофен-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
28	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідротіопіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
29	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(1-метилпіролідін-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
30	1-{3-[5-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-ілокси]-піролідін-1-іл}-метанон;
31	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тіепан-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
32	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тіепан-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
33	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(1-метилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
34	1-{4-[5-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-ілокси]-піперидин-1-іл}-метанон;
35	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(1-ізопропілазепан-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
36	1-{4-[5-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-ілокси]-азепан-1-іл}-метанон;
37	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(1-етилазепан-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон; і
38	1-{3-[5-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-ілокси]-азепан-1-іл}-метанон; і
39	(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
40	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон-HCl

і їх фармацевтично прийнятні солі.

Винахід включає також фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I), переважно з тих, які описані вище, і з тих вказаних сполук, приклади яких наведені в цьому документі, і способи лікування з використанням таких солей.

Термін «фармацевтично прийнятна сіль» означає сіль вільної кислоти або основи сполуки, представленої формулою (I), яка є нетоксичною, біологічно переносимою або іншим чином біологічно прийнятною для призначення пацієнту. Див., загалом, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, і Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Прикладами фармацевтично прийнятних солей є ті, які мають фармакологічний ефект і придатні для контакту з тканинами пацієнтів без надмірної подразливої, токсичної або алергічної реакції.

Сполука формули (I) може мати в достатній мірі кислу групу або в достатній мірі основну групу, або обидва типи функціональних груп, і відповідним чином реагувати з рядом неорганічних або органічних основ, а також неорганічних або органічних кислот, з утворенням фармацевтично прийнятних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають: сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрофосфати, дигідрофосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, формати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себакати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динитробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксиленсульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати,

фенілбутирати, цитрати, лактати, γ - гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати, нафталін-2-сульфонати і манделати.

Якщо сполука формули (I) містить азотисту основу, то бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути приготована по будь-якій відповідній відомій фахівцям методиці, наприклад, обробкою вільної основи неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, азотна кислота, борна кислота, фосфорна кислота і їм подібні, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, фенілоцтова кислота, пропіонова кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, ізетіонова кислота, янтарна кислота, валеріанова кислота, фумарова кислота, малінова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, олеїнова кислота, пальмітинова кислота, лауринова кислота, піраносидилова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-гідроксикислота, така як мигдалева кислота, лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота або глутамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота, 2-ацетоксибензойна кислота, нафтоїна кислота, або корична кислота, сульфонова кислота, така як лаурилсульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, будь-яка сумісна суміш кислот, таких як наведені в прикладах даного документа, і будь-яка інша кислота або суміш кислот, які розглядаються як еквівалентні або придатні замітники в світлі в даній технології.

Якщо сполука формули (I) є кислотою, такою як карбонова кислота або сульфонова кислота, то бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути приготована по будь-якій відповідній методиці, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, повторний або третинний), гідроксид лужного металу, гідроксид лужноземельного металу, будь-яка сумісна суміш основ, таких як наведені в прикладах цього документа, і будь-яка інша основа і суміші основ, які розглядаються як еквівалентні або прийнятні замітники в світлі рівня знань звичайного фахівця в даній технології. Ілюстративні приклади відповідних солей включають органічні солі, похідні амінокислот, такі як гліцин і аргінін, амонієві солі, карбонати, бікарбонати, первинні, вторинні і третинні аміни, і циклічні аміни, такі як бензиламіни, піролідини, піперидин, морфолін, і піперазин, і неорганічні солі, похідні натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію і літію.

Винахід також стосується фармацевтично прийнятних проліків формули (I) і способів лікування із застосуванням таких фармацевтично прийнятних проліків. Термін «проліки» означає попередник певної сполуки, який після призначення пацієнту дає сполуку *in vivo* за допомогою хімічного або фізіологічного процесу, такого як сольволіз або ферментативне розщеплення, або при фізіологічних умовах (наприклад, проліки, приведені до певного фізіологічного значення pH, перетворюється в сполуку формули (I)). «Фармацевтично прийнятні проліки» означає проліки, яке є нетоксичними, біологічно переносимими і іншим чином біологічно прийнятними для призначення пацієнту. Ілюстративні процедури вибору і приготування придатних похідних проліків описані, наприклад, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Приклади проліків включають сполуки, що мають амінокислотний залишок, або поліпептидний ланцюжок з двох або більш (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків, ковалентно пов'язаних по амідному або ефірному зв'язку з вільною аміногрупою, гідроксигрупою, або групою карбонової кислоти сполуки формули (I). Приклади амінокислотних залишків включають двадцять існуючих в природі амінокислот, які звичайно означаються трьома буквами, а також 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляна кислота, цитрулін гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонін сульфат.

Додаткові типи проліків можуть бути одержані, наприклад, при використанні вільних карбоксильних груп структур формули (I) для одержання похідних, амідів або алкілефірів. Приклади амідів включають такі, які є похідними від амонію, первинних C_{1-6} алкіламінів і вторинних ді(C_{1-6} алкіл)амінів. Вторинні аміни включають 5- або 6-членні складові гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця. Приклади амідів включають такі, які є похідними амонію, C_{1-3} алкіл первинні аміни, і ді(C_{1-2} алкіл)аміни. Приклади ефірів винаходу включають C_{1-7} алкіл, C_{5-7} циклоалкіл, феніл, і феніл(C_{1-6} алкіл) ефіри. Переважний ефір включає метиловий ефір. Проліки також можуть бути приготовані при використанні вільних гідроксильних груп для одержання похідних з використанням груп, що включають гемісукцинати, фосфатний ефір, диметиламіноацетати і фосфорилоксиметилкарбоніли, відповідно до процедур, вказаних в Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115. Карбаматні похідні гідрокси- і аміногруп можуть

також давати проліки. Карбонатні похідні, сульфонатні ефіри і сульфатні ефіри гідроксигруп можуть також давати проліки. Також може давати проліки використання гідроксильних груп для приєднання (алкокси)метил- і (ацилокси)етил- функціональних груп з утворенням ефіру, де ацильна група може бути алкілефіром, необов'язково заміщеним, з однією або більш функціональними групами ефіру, аміну або карбонової кислоти, або де ацильна група означає ефір амінокислоти, як описано вище. Проліки цього типу можна приготувати так, як описано в J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Вільні аміногрупи можуть також бути використані для одержання похідних амідів, сульфонамідів і фосфонамідів. Все ці складові проліків можуть включати групи, такі як функціональні групи простого ефіру, аміну і карбонової кислоти.

Даний винахід також стосується фармацевтично активних метаболітів сполук формули (I), які також можуть бути використані в способах даного винаходу. «Фармацевтично активний метаболіт» означає фармакологічно активний продукт метаболізму в організмі сполуки формули (I) або її солі. Проліки і активні метаболіти сполуки можуть бути визначені за допомогою звичайних способів, відомих і доступних фахівцям в даній галузі. См, наприклад, 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); і Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні проліки і фармацевтично активні метаболіти даного винаходу придатні для використання як модулятори гістамінового рецептора H_3 в способах винаходу. Як такі модулятори сполуки можуть діяти як антагоністи, агоністи або зворотні агоністи. «Модулятори» включають як інгібітори, так і активатори, де «інгібітори» відносяться до сполук, які знижують, запобігають, деактивують, десенсибілізують або придушують вияви або активність гістамінового рецептора H_3 , а «активатори» - це сполуки, які підвищують, активують, спрощують, сенсибілізують або регулюють на підвищення вияву або активність гістамінового рецептора H_3 .

Термін «лікувати» або «лікування», що використовується в цьому документі, стосується призначення активного агента або сполуки даного винаходу пацієнту з метою терапевтичного або профілактичного сприятливого впливу за допомогою модуляції активності гістамінового рецептора H_3 . Лікування включає реверсування, поліпшення, полегшення, сповільнення прогресування, зменшення чутливості або запобігання захворюванню, розладу або стану, або одного або більше симптомів такого захворювання, розладу або стану, зумовленого активністю гістамінового рецептора H_3 . Термін «пацієнт» стосується ссавця пацієнту, потребуючому такого лікування, наприклад, до людини.

Відповідно, винахід стосується способів застосування описаних в цьому документі сполук для лікування пацієнтів з або діагностованими захворюваннями, що є, розладами або станами, зумовленими активністю гістамінового рецептора H_3 , такими як: розлади пізнавальних здатностей, розлади сну, психічні і інші розлади. Симптоми або хворобливі стани повинні бути включені в об'єм «станів здоров'я, розладів або захворювань».

Розлади пізнавальних здатностей включають, наприклад, недоумство, хвороба Альцгеймера (Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1977), пізнавальну дисфункція, помірне порушення пізнавальних здатностей (пре-деменція), синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD), синдроми порушення уваги, а також розладу пам'яті і здібності до навчання (Barnes, J.C. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813). Синдроми розладу пам'яті і здатності до навчання включають, наприклад, погіршення здатності до навчання, погіршення пам'яті, вікове зниження пізнавальних здатностей і втрату пам'яті. У різних тестах на запам'ятовування було показано, що антагоністи H_3 поліпшують пам'ять. Тести включають: тест на мишах в підведеному хрестоподібному лабіринті (Miyazaki, S. et al. Life Sci. 1995, 57(23), 2137-2144), тест на розпізнавання двох шляхів (Orsetti, M. et al. Behav. Brain Res. 2001, 124(2), 235-242), тест пасивного уникнення на мишах (Miyazaki, S. et al. Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1995, 17(10), 653-658) і тест в радіальному лабіринті на щурах (Chen, Z. Acta Pharmacol. Sin. 2000, 21(10), 905-910). У експериментальній моделі по вивченню погіршення здатності до навчання в синдромах порушення уваги, на спонтанно гіпертензивних щурах було показано, що антагоністи H_3 поліпшують пам'ять (Fox, G.B. et al. Behav. Brain Res. 2002, 131(1-2), 151-161).

Розлади сну включають, наприклад, безсоння, порушення сну, нарколепсію (при наявності або за відсутності асоційованої катаплексії), порушення гомеостазу сон/неспанья, ідіопатичну сонливість, надмірну сонливість в денний час (EDS), порушення циркадного ритму, швидку стомлюваність, летаргію, порушення добового ритму організму (фазова затримка) і розлад швидкого сну (REM-стадії). Швидка стомлюваність і (або) погіршення сну можуть бути викликані або пов'язані з різними причинами, такими як, наприклад, приступи апное у сні,

перименопаузальний гормональний зсув, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, депресія, хіміотерапія або зміщення робочих змін.

Психічні розлади включають, наприклад, шизофренію (Schlicker, E. and Marr, I., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996, 353, 290-294), включаючи порушення пізнавальних здатностей і негативні симптоми, пов'язані з шизофренією, біполярними розладами, маніакально-депресивними захворюваннями, депресією (Lamberti, Z. et al. Br. J. Pharmacol. 1998, 123(7), 1331-1336; Perez-Garcia, Z. et al. Psychopharmacology 1999, 142(2), 215-220) (також див.: Stark, H. et al., Drugs Future 1996, 21(5), 507-520; i Leurs, R. et al., Prog. Drug Res. 1995, 45, 107-165 і посилання, процитовані в них), включаючи біполярний депресію, синдром нав'язливих станів і посттравматичний стрес.

Інші розлади включають, наприклад, заколисування, запаморочення (наприклад, істинне запаморочення або доброякісне позиційне запаморочення), дзвін у вухах, епілепсію (Yokoyama, H. et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 234, 129-133), мігрень, нейрогенне запалення, невропатичний біль, синдром Дауна, епілептичні припадки, розлади харчової поведінки (Machidori, H. et al., Brain Res. 1992, 590, 180-186), ожиріння, розлади, пов'язані зі зловживанням речовинами, порушення рухів (наприклад, синдром неспокійних ніг) і розладу, пов'язані з очима (наприклад, дегенерація жовтої плями і пігментний ретиніт).

Зокрема, як модулятори гістамінового рецептора H_3 , сполуки даного винаходу придатні для лікування або профілактики депресії, порушення сну, нарколепсії, швидкої стомлюваності, летаргії, погіршення пізнавальних здатностей, погіршення пам'яті, втрати пам'яті, погіршення здатності до навчання, синдромів порушення уваги і розладів харчової поведінки.

У способах лікування, відповідно до даного винаходу, ефективна кількість щонайменше однієї сполуки відповідно до винаходу, призначається пацієнту з або діагностованим захворюванням, що є, розладом або станом. «Ефективна кількість» означає кількість або дозу, достатню для досягнення, загального бажаного терапевтичного або профілактичного сприятливого впливу на пацієнта, потребуючого такого лікування вказаного захворювання, розладу або стану. Ефективні кількості або дози сполук даного винаходу можуть бути оцінені звичайними способами, такими як моделювання, дослідження із збільшенням дози або клінічні дослідження, а також з урахуванням звичайних чинників, таких як режим або спосіб застосування або доставки ліків, фармакокінетика сполуки, важкість і протікання захворювання, розладу або станів, попереднього або поточного лікування пацієнта, стану здоров'я і реакції у відповідь організму пацієнта на ліки, а також оцінка лікуючого терапевта. Приклад дози знаходиться в інтервалі від 0,001 до близько 200 мг сполуки на 1 кг масу тіла пацієнта в добу, переважно від близько 0,01 до 100 мг/кг/доб, або близько від 1 до 35 мг/кг/доб, одиничної або дробової дози (наприклад, два рази в день, три рази в день, чотири рази в день). Для людини з масою тіла 70 кг ілюстративний інтервал відповідного дозування становить від близько 0,05 до близько 7 г/доб, або від близько 0,2 до близько 2,5 г/доб.

Як тільки відбувається поліпшення стану пацієнта, захворювання або розладів, дозування може бути відрегульоване для профілактичного або підтримуючого лікування. Наприклад, дозування або частота призначення, або і те і інше, можуть бути знижені в залежності від симптомів, до рівня, при якому підтримується бажаний терапевтичний або профілактичний ефект. Зрозуміло, якщо симптоми полегшені до прийнятного рівня, то лікування можна припинити. Пацієнту, однак, може бути потрібне довготривале періодичне лікування в залежності від рецидиву симптомів.

Крім того, сполуки винаходу можуть бути використані в комбінації з додатковими активними інгредієнтами для лікування вищезазначених станів. У прикладі варіанту здійснення винаходу додатковими активними інгредієнтами є ті, про які відомо, або про яких стало відомо, що вони є ефективними при лікуванні станів, захворювань або розладів, зумовлених активністю гістамінового рецептора H_3 або ті, які активні проти іншої мети, пов'язаної з окремо взятим станом, захворюванням або розладом, такі як антагоністи рецептора H_1 , антагоністи рецептора H_2 , антагоністи рецептора H_4 , топірамат і модулятори нейротрансмітера, такі як інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), норадренергічні інгібітори зворотного захоплення, неселективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (NSSRIs), інгібітори ацетилхолінестерази (такі як тетрагідроаміоакридин, донепезил, рівастигмін або галантамін), або модафініл. Комбінація може служити для підвищення ефективності (наприклад, шляхом включення в комбінацію сполуки, що підвищує дієвість або ефективність сполуки відповідно до винаходу), зменшення одного або декількох побічних ефектів або зниження необхідної дози сполуки відповідно до винаходу.

Більш конкретно, сполуки винаходу в комбінації з модафінілом застосовні для лікування нарколепсії, надмірної сонливості в денний час (EDS), хвороби Альцгеймера, депресії, синдромів порушення уваги, швидкої стомлюваності, пов'язаної з розсіяним склерозом, посленаркозних явищ, порушення пізнавальних здатностей, шизофренії, м'язової спастичності, пов'язаної з корковим паралічем, вікового погіршення пам'яті, ідіопатичної сонливості або порушення добового ритму організму. Переважно в комбінованій методиці використовується дозування модафінілу в інтервалі від близько 20 до 300 мг на одну дозу.

У іншому варіанті здійснення винаходу сполуки винаходу в комбінації з топіраматом застосовні для лікування ожиріння. Переважно в комбінованій методиці використовується дозування топірамату в інтервалі від близько 20 до 300 мг на одну дозу.

Сполуки винаходу застосовні самі по собі або в комбінації з одним або більше іншими активну інгредієнтами для формулювання фармацевтичних композицій даного винаходу. Фармацевтична композиція винаходу складається з: (a) ефективної кількості сполуки формули (I), або фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків, або фармацевтично активного метаболіту вказаного; і (b) фармацевтично прийнятного наповнювача.

«Фармацевтично прийнятний наповнювач» стосується речовини, яка є нетоксичною, біологічно переносимою і іншим чином біологічно відповідною для призначення пацієнту, такому як інертна речовина, додана до фармакологічної композиції або іншим чином використана як транспорт, носій або розріджувач для підвищення ефективності сполуки винаходу і сумісна з цим сполука. Приклади наповнювачів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різний цукор і типи крохмалю, похідну целюлозу, желатин, рослинні масла і поліетиленгліколі.

Форми доставки фармацевтичних композицій, що містять одну або більше одиниць дозування сполуки винаходу, можуть бути приготовані з використанням відповідних фармацевтичних наповнювачів і методів складання, відомих зараз або в майбутньому або доступних фахівцеві в даній галузі. У способах винаходу композиції можуть бути призначені шляхом місцевого застосування, окулярно, орально, парентерально, ректально і шляхом інгаляції.

Препарат може бути в формі таблеток, капсул, саше, драже, порошків, гранул, пастилок, порошків для відновлення, рідких препаратів або супозиторіїв. Переважно композиції сформульовані для внутрішньовенного вливання, місцевого застосування або перорального введення.

Для перорального введення сполуки винаходу можуть бути представлені в формі таблеток або капсул, або у вигляді розчину, емульсії або суспензій. Для приготування композицій для перорального введення сполуки можуть бути сформульовані так, щоб вони давали певну дозу, наприклад, від близько 0,01 до близько 100 мг/кг в доби, або від близько 0,05 до близько 35 мг/кг в доби, або від близько 0,1 до близько 10 мг/кг в доби.

Таблетки для перорального введення можуть включати сполуки відповідно до винаходу, змішані з фармацевтично прийнятними наповнювачами, такими як інертні розріджувачі, речовини для поліпшення розкладуваності таблеток, зв'язуючі агенти, мастильні речовини, підсолоджувачі, смакові добавки, барвники і консерванти. Відповідні інертні агенти включають карбонат натрію і кальцію, фосфат натрію і кальцію, лактозу, крохмаль, цукор, глюкозу, метилцелюлозу, стеарат магнію, манітол, сорбітол і їм подібні. Приклади рідких наповнювачів для орального введення включають етанол, гліцерин, воду і їм подібні. Крохмаль, полівінілпіролідон (PVP), натрію гліколят крохмалю, мікрокристалічна целюлоза і альгінова кислота є відповідними речовинами для поліпшення розкладуваності таблеток. Зв'язуючі агенти можуть включати крохмаль і желатин. Мастильним агентом, якщо він є, може бути стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Якщо необхідно, то таблетки можуть бути покриті матеріалом, таким як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, для затримки абсорбції в шлунково-кишковому тракті, або можуть бути покриті кишковорозчинною оболонкою.

Капсули для орального застосування можуть бути твердими і м'якими желатиновими капсулами. Для приготування твердих желатинових капсул сполуки винаходу можуть бути змішані з твердим, напіврідкими або рідким розріджувачами. М'які желатинові капсули можуть бути приготовані шляхом змішування сполуки винаходу з водою або маслом, таким як арахісове масло або оливкове масло, з рідким парафіном, сумішшю моно- і дигліцеридів жирних кислот з коротким ланцюгом, поліетиленгліколем 400 або пропіленгліколем.

Рідини для орального застосування можуть бути в формі суспензій, розчинів, емульсій або сиропів, або можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для відновлення водою або іншим відповідним носієм перед застосуванням. Такі рідкі композиції можуть необов'язково містити фармацевтично прийнятні наповнювачі, таку як суспендуочу речовина (наприклад,

сорбітол, метилцелюлозу, альгінат натрію, желатин, гідроксietилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гель стеарату алюмінію і їм подібні); неводні носії, наприклад, масло (наприклад, мигдалеве масло або фракціоноване кокосове масло), пропіленгліколь, етиловий спирт або воду; консерванти (наприклад, метил- або пропіл-р-гідроксибензоат або сорбінову кислоту), змочувальні агенти, такі як лецитин і, якщо потрібно, ароматизатори і барвники.

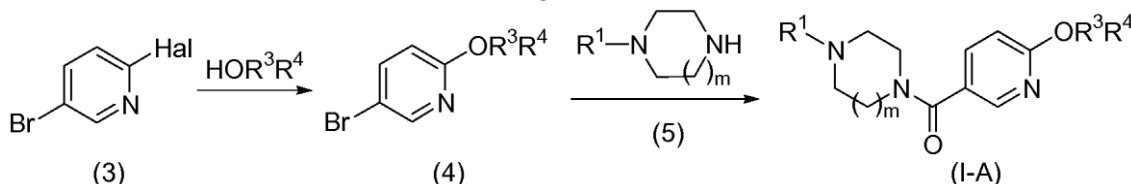
Сполуки даного винаходу можуть також бути введені не оральними шляхами. Наприклад, сполуки можуть бути сформульовані для ректального застосування у вигляді суппозиторіїв. Для парентерального введення, включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньочеревинне або підшкірне, сполуки винаходу можуть бути представлені у вигляді стерильних водних розчинів або суспензій, буферних з адекватним рН і ізотонічністю або в парентерально прийнятному маслі. Відповідні рідкі носії включають розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Такі форми будуть представлені в формі стандартного дозування, такий як ампули або одноразове пристосування для ін'єкцій, в формі декількох доз, таких як колби, з яких може бути відібрана адекватна доза, або в твердій формі або в формі первинного концентрата, який може бути використаний для приготування складів, придатних для введення. Ілюстративне дозування для вливання може змінюватися від близько 1 до 1000 мкг/кг/хв сполуки, перемішеної з фармакологічним носієм за час від декількох хвилин до декількох діб.

Для місцевого введення сполуки можуть бути змішані з фармацевтичним носієм в концентрації від близько 0,1% до близько 10% ліків в носії. У іншому способі введення сполуки даного винаходу можуть використовуватися у вигляді пластиру для трансдермальної доставки.

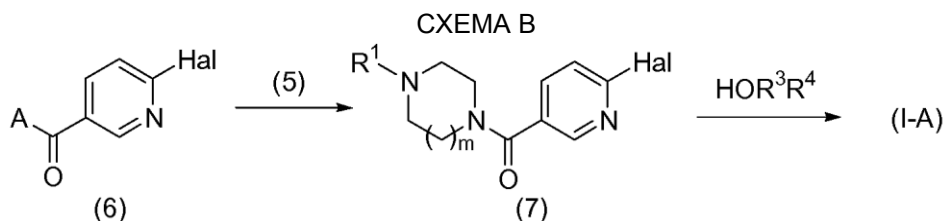
Сполуки винаходу можуть альтернативно вводитися в способах даного винаходу шляхом інгаляції, через ніс або рот, наприклад, у вигляді спрею, що містить також відповідний носій.

Нижче будуть описані приклади сполук, придатних для застосування в способах даного винаходу шляхом посилань на ілюстративні схеми синтезу для їх загального приготування, а також з подальшими специфічними прикладами. Як стане ясно фахівцям в галузі, для одержання різних сполук можуть бути відповідним чином вибрані початкові матеріали, так щоб бажані замісники зберігалися у відповідності зі схемою реакції при наявності або за відсутності захисту, в залежності від ситуації, і давали бажаний продукт. Як альтернатива може бути необхідно або бажано ввести на місце бажаного замісника відповідну групу, яка може бути проведена через схему реакції і заміщена так, як необхідна, бажаним замісником. Якщо не вказане інше, змінні є такими, які визначені вище відносно формули (I). Реакції можуть проводитися в проміжку між температурою плавлення і температурою флегми розчинника і переважно між 0°C і температурою флегми розчинника.

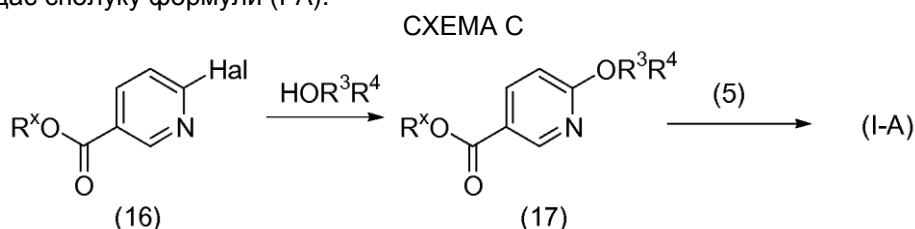
СХЕМА А



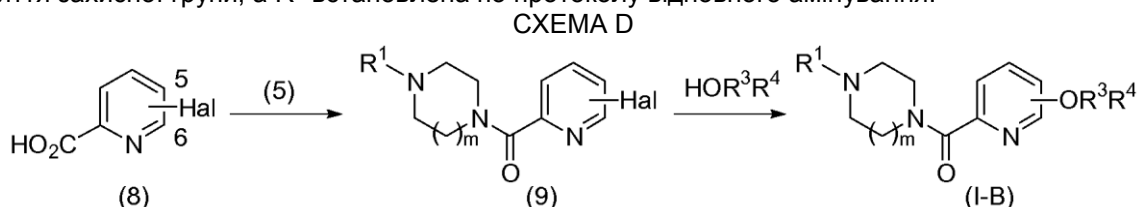
У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки формули (I) приготовані так, як показано в Схемі А. 3-бромопіридини (3), де Hal означає бром, хлор, або фтор, комерційно доступні або утворюються по відомих фахівцям способам. Заміщення Hal досягається реакцією з реагентами HOR^3R^4 , в присутності відповідної основи, такої як NaOH, KOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaN або суміші вказаного, в полярному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід (DMF), диметилловий ефір етиленгліколю (DME), N,N-диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид (DMSO), ацетонітрил, або суміші вказаного, при температурі від кімнатної до температури флегми розчинника, або під дією мікрохвильового випромінювання, для одержання складного ефіру (4). Реакція з металевим каталізатором перетворення бромідів (4) з амінами (5) і еквівалентом CO, таким як газоподібний CO або $\text{Mo}(\text{CO})_6$, в присутності відповідного паладієвого (II) каталізатора і необов'язкових добавок, таких як $t\text{-Bu}_3\text{PHBF}_4^+$, при температурі від кімнатної до температури флегми розчинника, або під дією мікрохвильового випромінювання, дає сполука формули (I) де Y означає N і R^2 означає OR^3R^4 (формула I-A). Як альтернатива, обмін галоген-метал атома бромов (4) шляхом обробки n-BuLi або t-BuLi і гасіння еквівалентом CO_2 дає відповідну карбонову кислоту. Амідне зв'язування таких кислот з амінами (5), в присутності зв'язуючих агентів, відомих фахівцям в даній галузі, також дає сполука формули (I-A). Як стане ясно фахівцям в даній галузі, замісник R^1 може бути проведений через послідовність відповідних захисних груп (таких як третбутилкарбамоїльна, або Вос-група), і встановлений на більш пізній стадії послідовності шляхом, наприклад, відновного амінування.



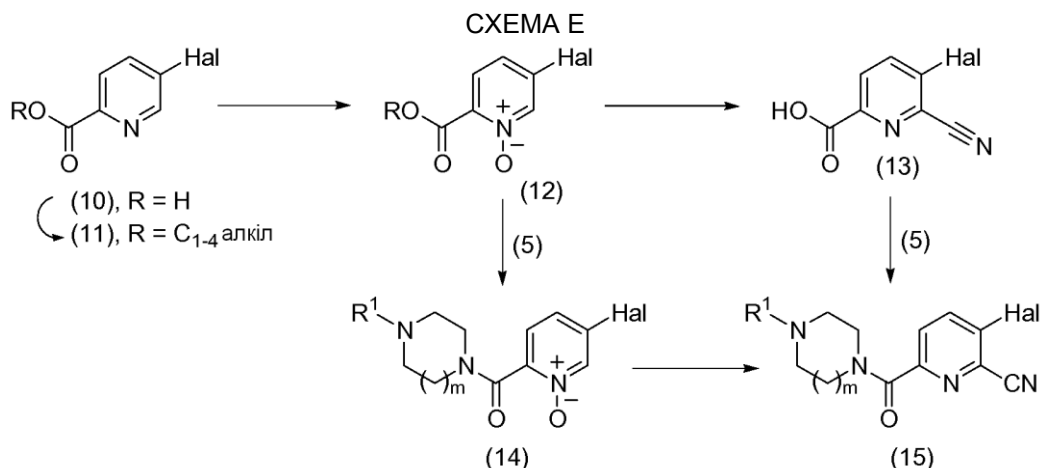
У інших варіантах здійснення винаходу сполуки формули (I-A) приготовані так, як показано в Схемі В. Амідне зв'язування піридинкарбонових кислот (6) (де А означає OH) (6) з амінами (5) дає амід (7). Як альтернатива, хлорангідриди (6) (де А означає Cl) можуть реагувати з амінами (5) в присутності відповідної основи, такої як водний NaOH, водний KOH, Et₃N, iPr₂NEt, піридин, або суміш вказаного, в розчиннику, такому як CH₂Cl₂, дихлоретан (DCE), толуол, ізопропілацетат, або суміш вказаного, з утворенням амідів (7). Заміщення групи Hal, як описано в Схемі А, дає сполуку формули (I-A).



У ще одному варіанті здійснення винаходу сполуку формули (I-A) готують із сполук (16), де R_x означає метил або етил, а Hal означає бром, хлор або фтор, у відповідності з Схемою С. Заміщення групи Hal за допомогою реагенту HOR³R⁴, як описано в Схемі А, дає сполуку формули (17). Реакція сполуки формули (17) з аміном (5), в присутності металлоорганічного реагенту, такого як магнійгалоїдалкіл або алкіллітій, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран (THF), діетиловий ефір (Et₂O), метилтретбутиловий ефір (MTBE), 2-метил-THF, або суміш вказаного, при температурі між близько 0°C і близько 30°C, дає сполуку формули (I-A). Приклади відповідних металлоорганічних сполук включають R_yMgBr, R_yMgCl, або R_yLi, де R_y означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл або гексил. Там, де на місці R¹ використовується захисна група, така захисна група може бути видалена за допомогою стандартної методики зняття захисної групи, а R¹ встановлена по протоколу відновного амінування.



По відношенню до Схеми D, піридини (8), де замісник Hal знаходиться в положенні 5- або 6-піридин, зв'язуються з амінами (5) по загальній методиці зв'язування амідів, і дають амід (9). Заміщення Hal на -OR³R⁴ проводиться шляхом: 1) використання реагенту HOR³R⁴ при звичайних умовах, як описано в Схемі А; 2) по реакції зв'язування Ульмана в присутності відповідного мідного (I) каталізатора, такого як CuI, в розчиннику, такому як DMF, DMSO, гексаметилфосфорамід (HMPA) або суміш вказаного. Заміщення дає сполуку формули (I) де Y означає CR^a, R^a означає OR³R⁴ і R² означає H або сполуку формули (I), де Y означає CH і R² означає -OR³R⁴ (формула I-B).



Сполуки формули (I), де X означає N, Y означає CR^a, R^a означає CN і R² означає -OR³R⁴ (формула I-C, не показано) можуть бути приготовані з ціаноамідів (15), які одержуються так, як показано в Схемі Е. Піридин-2-карбонові кислоти (10) переводять в аналоги N-оксиду (12) по реакції з комплексом сечовини з перекисом водню і ангідридом трифтороцтової кислоти. Установка ціаногруп-замісників проводиться по реакції з триметилсиліл ціанідом (TMSCN) і диметилкарбамілхлоридом для одержання нітрилових кислот (13). Як альтернатива, кислоти (10) можуть бути етерифіковані по відомих способах одержання складного ефіру (11), які можуть бути переведені в N-оксид ефір (12). Подальша реакція з TMSCN і диметилкарбамілхлоридом для установки ціаногруп, гідроліз складноефіроної групи дає кислоти (13). Кислоти (13) переводять в ціаноаміди (15) шляхом амідного зв'язування з амінами (5), як описано в Схемі А. Як альтернатива, N-оксиди (12), де R означає H, можуть бути пов'язані з амінами (5) безпосередньо, за допомогою амідного зв'язування, як описано в Схемі А. N-оксид аміди (14) реагують з TMSCN диметилкарбамілхлоридом, внаслідок чого виходять відповідні ціаноаміди (15). Реакція заміщення амідів (15) або реакція по протоколу реакції зв'язування Ульмана, як описано в Схемах А і D, дає сполуки формули (I-C). Нітрили (15) відновлюють до відповідних аміноетильних аналогів або гідролізують з утворенням відповідних кислот або амідів (не показано).

Як стане ясно фахівцям в галузі, деякі хімічні перетворення, описані вище, можуть бути проведені в іншому порядку, ніж указано на Схемах.

Сполуки формули (I) можуть бути переведені у відповідні солі за допомогою способів, відомих фахівцям в даній галузі. Наприклад, аміни формули (I) можуть бути оброблені трифтороцтовою кислотою (TFA), HCl, малеїноювою кислотою або оцтовою кислотою в розчиннику, такому як Et₂O, CH₂Cl₂, THF або метанол (MeOH) для одержання відповідної форми солей.

Сполуки, приготовані у відповідності зі схемами, описаними вище, можуть бути одержані як окремо взяті енантіомери, діастереомери або регіоізмери шляхом енантіо-, діастерео- або регіоспецифічного синтезу, або шляхом розділення. Сполуки, приготовані у відповідності зі схемами, описаними вище, альтернативно можуть бути одержані як рацемічні (1:1) або нерацемічні (не 1:1) суміші або як суміші діастереомерів або регіоізомерів. У тому випадку, якщо одержують рацемічні і нерацемічні суміші енантіомерів, окремо взяті енантіомери можуть бути виділені за допомогою традиційних методів розділення, відомих фахівцям в даній галузі, таких як хіральна хроматографія, рекристалізація, утворення діастереомерної солі, перетворення в діастереомерні адукти, біотрансформація або ферментна трансформація. У тому випадку, якщо одержують регіоізомерні або діастереомерні суміші, окремо взяті ізомери можуть бути приготовані з використанням традиційних методів, таких як хроматографія або кристалізація.

У наступних прикладах більш детально ілюструється даний винахід і переважні варіанти його здійснення.

Приклади

Хімія:

У приготуванні сполук, описаних в прикладах нижче, і одержанні відповідних аналітичних даних, якщо не вказане інше, додержувалися наступних експериментальних і аналітичних протоколів.

Якщо не вказане інше, реакційні суміші перемішувалися магнітною мішалкою при кімнатній температурі (rt) в атмосфері N₂(g). Якщо розчини були «осушені», то, як правило, для цього використали осушуючий агент, такий як Na₂SO₄ або MgSO₄. Якщо суміші, розчини і екстракти

були «концентровані», то звичайно їх концентрували на роторному випарнику при зниженому тиску.

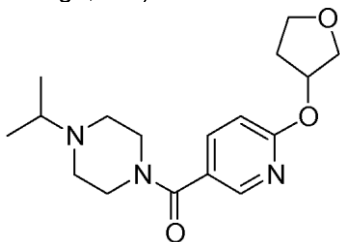
Проводили нормальну фазовий випарну колоночну хроматографію (FCC) на колонці з силікагелем RediSepro і з використанням MeOH/DCM або 2 M NH₃ в MeOH/DCM в якості елюента, якщо не вказане інше.

Високоєфективна рідинна хроматографія (HPLC) із оберненою фазою проводилася на Gilson HPLC колонкою Xterra Prep RP18 (5 мкм, 30×100 мм), градієнтом від 10 до 99% ацетонітрил/вода (20 mM NH₄OH) протягом 12 хв, з витратою 30 мл/хв.)

Маса-спектри (MS) були одержані на приладі Agilent серії 1100 MSD при іонізації методом електророзпилювання (ESI) в позитивному режимі, якщо не вказане інше. Розрахункова (розр.) маса відповідає точній масі.

Спектри ЯМР (NMR) були одержані на спектрометрах Bruker, модель DRX. Формат даних ¹H ЯМР наступний: хімічний зсув в ppm у бік слабкого поля еталону тетраметилсилану (мультиплетність, константа взаємодії J в Гц, інтеграція).

Хімічні назви були одержані з допомогою ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA).

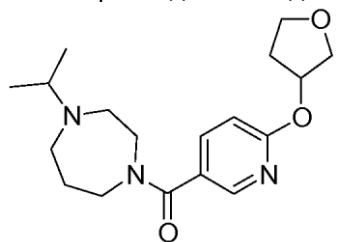


Приклад 1: (4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон хлористоводнева сіль.

Крок А: 5-бromo-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин. До розчину 5-бром-2-фторпіридину (1,5 мл, 14,2 ммоль) в DMF (14 мл) було додано Cs₂CO₃ (9,3 г, 28,5 ммоль) і 3-гідрокситетрагідрофуран (1,7 мл, 21,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 3 діб, потім дали вихолонуту до кімнатної температури (rt). Була додана вода, продукт був відфільтрований, промитий водою і висушений під вакуумом протягом ночі (3,5 г, 100%). MS (ESI): розрахункова маса для C₉H₁₀BrNO₂, 243,0; відношення маси до заряду встановлене: 244,3, 246,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 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).

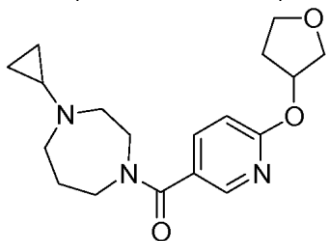
Крок В. У колбу, що містить 5-бromo-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин (0,293 г, 1,2 ммоль), Na₂CO₃ (0,318 г, 3,0 ммоль), ізопропілпіперазин (0,143 мл, 1,0 ммоль), трансди-мк-ацетатобіс[2-(ди-о-толилфосфино)][бензил]ди-паладію (II) (каталізатор Германа; 47 мг, 0,05 ммоль) і Mo(CO)₆ (132 мг, 0,5 ммоль), було додано 2 мл чистої води. Реакційна суміш була нагріта в мікрохвильовій печі протягом 10 хвилин при 170°C, охолоджена до rt і профільтрована через шар діатоміту. Фільтрат був розбавлений насиченим (нас.) водним (вод.) розчином NaHCO₃ і екстрагований CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари були висушені (Na₂SO₄), відфільтровувати і сконцентровані. Залишок був очищений з допомогою FCC (2 M NH₃ в MeOH/CH₂Cl₂) і одержаний бажаний продукт (105 мг, 33%). MS (ESI): розрах. маса для C₁₇H₂₅N₃O₃, 319,2; відношення маси до заряду встановлене, 320,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 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). Вільна основа була розчинена в CH₂Cl₂ і оброблена надмірною кількістю розчину 1,25 M HCl в метанолі. Розчинник і надлишок HCl були видалені у вакуумі, і одержана сіль HCl для біологічного випробування.

Сполуки в Прикладах 2-9 були приготовані з використанням способів, аналогічних тим, які описані в Прикладі 1. Виходи і аналітичні дані представлені для форми вільної основи.



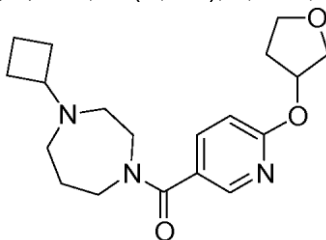
Приклад 2: (4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон хлористоводнева сіль.

Вихід: 135 мг, 40%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{18}H_{27}N_3O_3$, 333,2; відношення маси до заряду встановлене: 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).



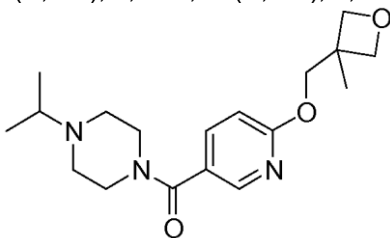
Приклад 3: (4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.

Вихід: 22 мг, 6%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{18}H_{25}N_3O_3$, 331,19; відношення маси до заряду встановлене, 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).



Приклад 4: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.

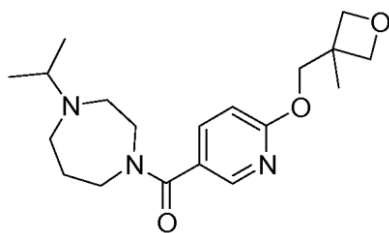
Вихід: 132 мг, 38%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{19}H_{27}N_3O_3$, 345,2; відношення маси до заряду встановлене, 346,6 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,22 (с, 1H), 7,65 (дд, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J = 8,6, 0,6$ Гц, 1H), 5,60-5,55 (м, 1H), 4,03 (дд, $J = 10,4, 4,7$ Гц, 1H), 4,02-3,96 (м, 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).



Приклад 5: (4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(3-метилокситан-3-ілметокси)-піридин-3-іл]-метанон хлористоводнева сіль.

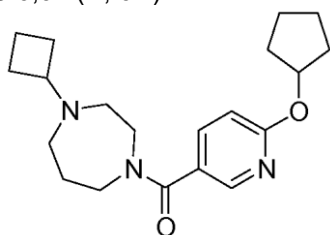
Крок А: 5-бром-2-(3-метилокситан-3-ілметокси)-піридин. Вихід: 3,5 г, 95%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{10}H_{12}NO_2$, 257,01; відношення маси до заряду встановлене, 258,3, 260,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,19 (дд, $J = 2,6, 0,6$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J = 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J = 8,7, 0,6$ 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).

Крок В. Вихід: 11 мг, 3%. MS (ESI): розрахункова маса для $C_{18}H_{27}N_3O_3$, 333,21; відношення маси до заряду встановлене, 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).



Приклад 6: (4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-метилокситан-3-ілметокси)-піридин-3-іл]-метанон хлористоводнева сіль.

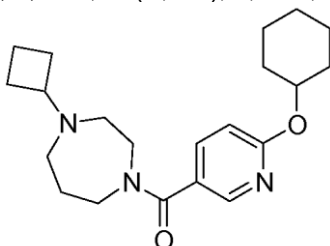
Вихід: 11 мг, 3%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{19}H_{29}N_3O_3$, 347,2; відношення маси до заряду встановлене, 348,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,24 (с, 1H), 7,69 (дд, $J = 8,5$, 1,8 Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,45 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,81-3,71 (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).



Приклад 7: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-циклопентоксипіридин-3-іл)-метанон.

Крок А: 5-бром-2-циклопентоксипіридин. Вихід: 1,69 г, 82%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{10}H_{12}BrNO$, 241,01; відношення маси до заряду встановлене, 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).

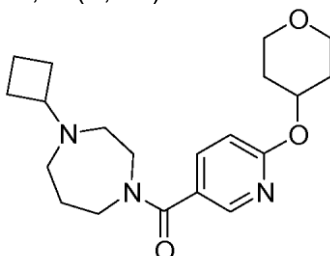
Крок В. Вихід: 114 мг, 33%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{20}H_{29}N_3O_2$, 343,2; відношення маси до заряду встановлене, 344,6 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,21 (с, 1H), 7,60 (дд, $J = 8,5$, 2,4 Гц, 1H), 6,65 (дд, $J = 8,5$, 0,5 Гц, 1H), 5,40-5,35 (м, 1H), 3,77-3,67 (м, 2H), 3,56-3,47 (м, 2H), 2,91-2,77 (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).



Приклад 8: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-циклогексилоксипіридин-3-іл)-метанон.

Крок А: 5-бром-2-циклогексилоксипіридин. Вихід: 1,73 г, 79%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{10}H_{14}BrNO$, 255,03; відношення маси до заряду встановлене, 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).

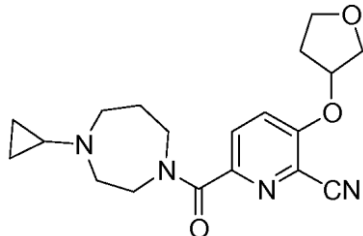
Крок В. Вихід: 100 мг, 28%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{21}H_{31}N_3O_2$, 357,2; відношення маси до заряду встановлене, 358,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,19 (с, 1H), 7,61 (дд, $J = 8,5$, 2,4 Гц, 1H), 6,67 (дд, $J = 8,5$, 0,6 Гц, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 2H), 3,57-3,47 (м, 2H), 2,92-2,78 (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).



Приклад 9: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.

Крок А: 5-бром-2-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин. Вихід: 2,16 г, 98%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{10}H_{12}BrNO_2$, 257,01; відношення маси до заряду встановлене, 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).

Крок В. Вихід: 81 мг, 22%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{20}H_{29}N_3O_3$, 359,22; відношення маси до заряду встановлене, 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).



Приклад 10: 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-2-карбонітрил.

Крок А: 5-бром-1-оксопіридин-2-карбонова кислота. До суміші 5-бром-піколінової кислоти (18,5 г, 91,6 ммоль) і комплексу сечовини з перекисом водню (18,2 г, 0,194 моль) в ацетонітрилі (275 мл) при $0^\circ C$ був доданий трифтороцтовий ангідрид (26 мл, 0,187 моль). Після 4,5 год суміш була оброблена вод. $Na_2S_2O_3$ при $0^\circ C$, перемішена протягом 10 хв, а потім екстрагована CH_2Cl_2 (300 мл \times 5). Об'єднані органічні шари були сконцентровані і одержаний неочищений продукт, з якого була утворена суспензія в киплячій воді (500 мл) і профільтована. Відфільтрована тверда речовина була розтерта в порошок з киплячим MeOH (500 мл) двічі, в результаті був одержаний жовтий порошок. Водний і метанольний екстракти були об'єднані і сконцентровані до сухого стану, в результаті було одержано $>100\%$ кислоти у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. MS (ESI): розрах. маса для $C_6H_4BrNO_3$, 216,94; відношення маси до заряду встановлене, 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).

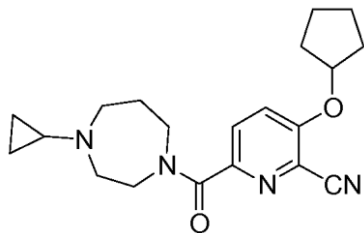
Крок В: (5-бром-1-оксопіридин-2-іл)-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-метанон. Суміш 5-бром-1-оксопіридин-2-карбонової кислоти (10,0 г 45,9 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (HOBT; 9,93 г, 73,4 ммоль), і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (EDC; 13,4 г, 70,3 ммоль) в DMF (300 мл) була перемішена протягом 5 хвилин, а потім оброблена 1-циклопропіл-[1,4]діазепан дигідрохлоридом (12,4 г, 58,4 ммоль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-еном (DBU; 21,0 мл, 0,140 моль). Через 22 години суміш була розбавлена CH_2Cl_2 і промита розчином 1 N NaOH і водою. Органічний шар був висушений і сконцентрований. Залишок був очищений методом FCC і одержана сполука (13,2 г, 85%). MS (ESI): розрах. маса для $C_{14}H_{18}BrN_3O_2$, 339,06; відношення маси до заряду встановлене, 340,2 $[M+H]^+$.

Крок С: 3-бром-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-карбонітрил. Суміш (5-бром-1-оксопіридин-2-іл)-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-метанону (13,1 г, 38,8 ммоль), TMSCN (26,0 мл, 195 ммоль), і диметилкарбамілхлориду (18,0 мл, 195 ммоль) була нагріта при $50^\circ C$ протягом 16 годин. Суміші дали охолотитися до rt і влили в крижану воду, що містить NaOH. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (2), і об'єднані органічні шари висушили і сконцентрували, внаслідок чого одержали неочищений продукт. Неочищений матеріал очистили по методу FCC, в результаті одержали цільову сполуку (13,6 г, 76%). MS (ESI): розрах. маса для $C_{15}H_{17}BrN_4O$, 348,06; відношення маси до заряду встановлене, 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).

Крок D. Суміш 3-бром-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-карбонітрилу (0,600 г, 1,71 ммоль), 3-гідрокситетрагідрофурану (301 мг, 3,41 ммоль), і безводного Cs_2CO_3 (1,67 г, 5,13 ммоль) в DMSO (7 мл) була нагріта мікрохвильовим випромінюванням при $150^\circ C$ протягом 35 хв. Суміш була розбавлена водою і екстрагована Et_2O . Об'єднані органічні шари були висушені (Na_2CO_3) і сконцентровані. Залишок був очищений методом FCC і одержана цільова сполука (280 мг, 46%). MS (ESI): розрах. маса для $C_{19}H_{24}N_4O_3$, 356,4; відношення маси до заряду встановлене, 357,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 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).

Сполуки в Прикладах 11-12 були приготовані з використанням способів, аналогічних тим, які описані в Прикладі 10.

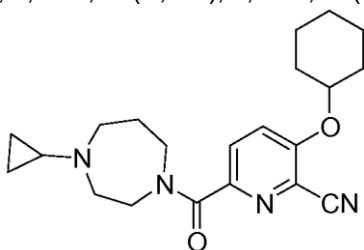


5

Приклад 11: 3-циклопентокси-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-карбонітрил.

Вихід: 33 мг, 5%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{20}H_{26}N_4O_2$, 354,4; відношення маси до заряду встановлене: 355,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 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).

10



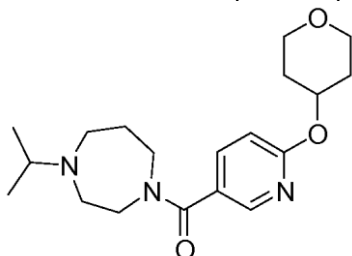
Приклад 12: 3-циклогексилокси-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-карбонітрил.

Вихід: 98 мг, 15%. MS (ESI): розрах. маса для $C_{21}H_{28}N_4O_2$, 368,4; відношення маси до заряду встановлене: 369,6 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 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).

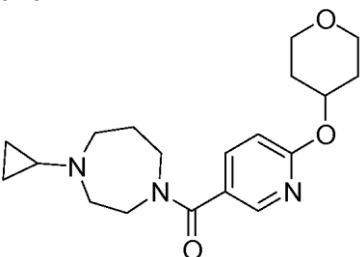
15

Сполуки в Прикладах 13-39 можуть бути приготовані з використанням способів, аналогічних тим, які описані в попередніх прикладах.

20

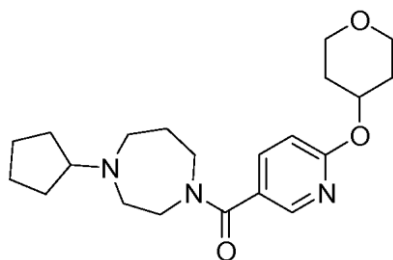


Приклад 13: (4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.

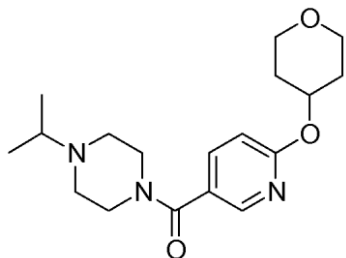


25

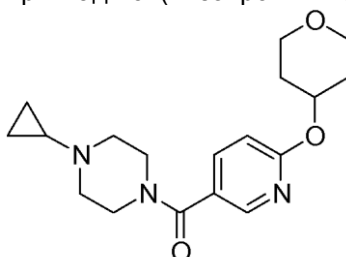
Приклад 14: (4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



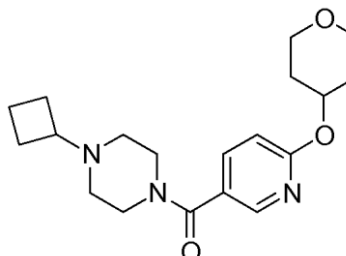
Приклад 15: (4-циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



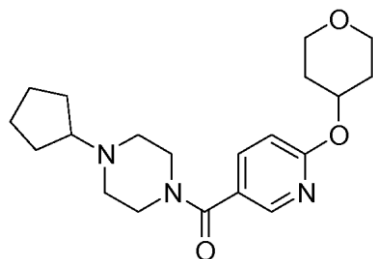
5 Приклад 16: (4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



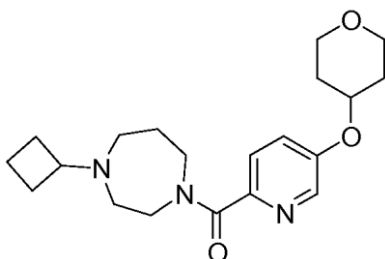
Приклад 17: (4-циклопропілпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



10 Приклад 18: (4-циклобутилпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.

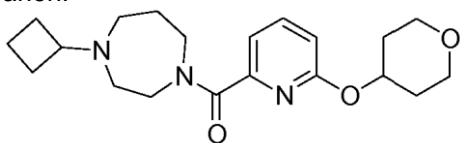


Приклад 19: (4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.

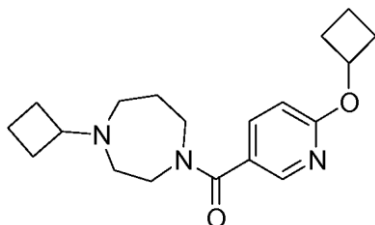


15

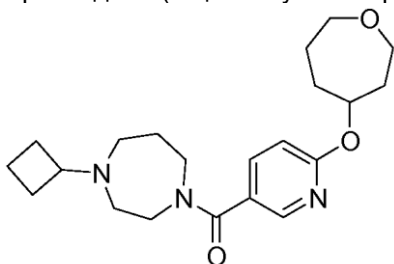
Приклад 20: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-2-іл]-метанон.



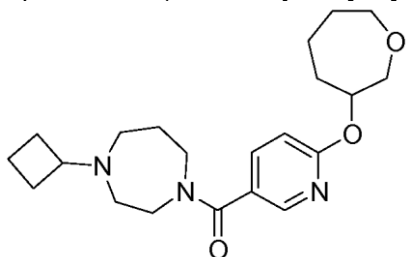
5 Приклад 21: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-2-іл]-метанон.



Приклад 22: (6-циклобутоксипіридин-3-іл)-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-метанон.

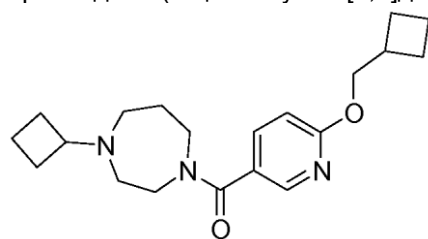


Приклад 23: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(оксепан-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.

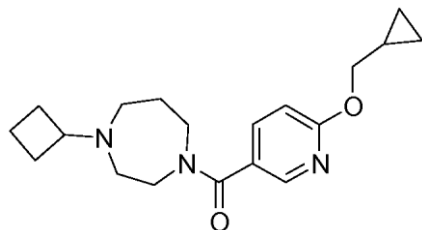


10

Приклад 24: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(оксепан-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.

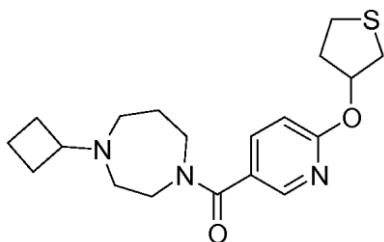


Приклад 25: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-циклобутилметоксипіридин-3-іл)-метанон.

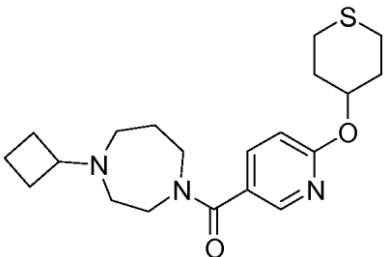


15

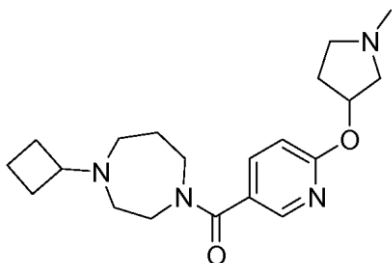
Приклад 26: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-циклопропілметоксипіридин-3-іл)-метанон.



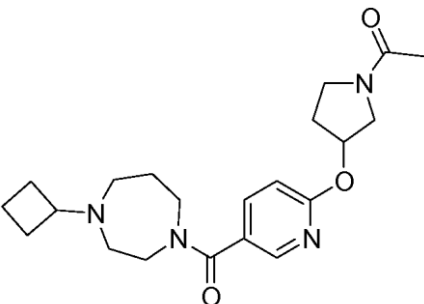
Приклад 27: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідротіофен-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



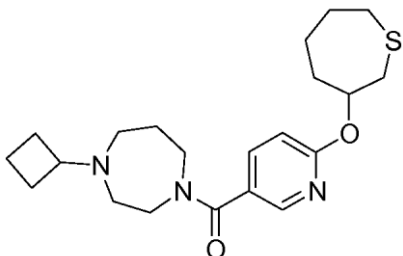
5 Приклад 28: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідротіопіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



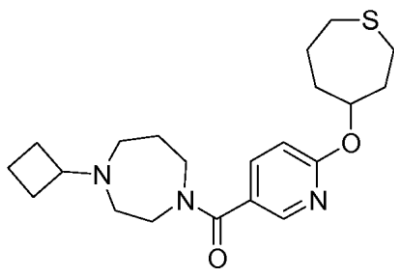
Приклад 29: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(1-метилпіролідін-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



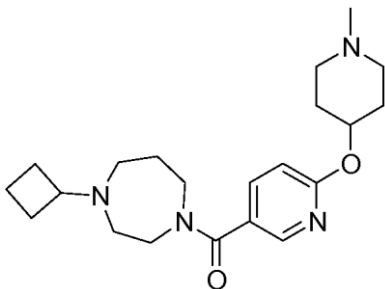
10 Приклад 30: 1-{3-[5-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-ілокси]-піролідін-1-іл}-метанон.



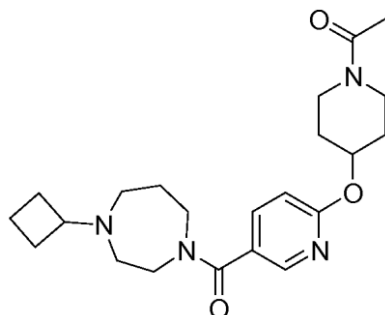
Приклад 31: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тієпан-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



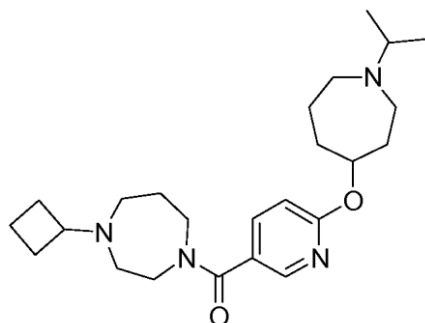
Приклад 32: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тієпан-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



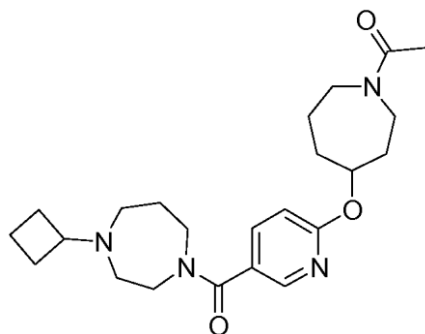
5 Приклад 33: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(1-метилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



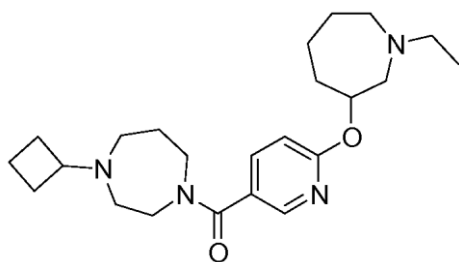
Приклад 34: 1-{4-[5-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-ілокси]-піперидин-1-іл}-метанон.



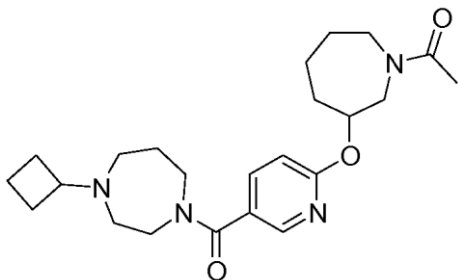
10 Приклад 35: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(1-ізопропілазепан-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



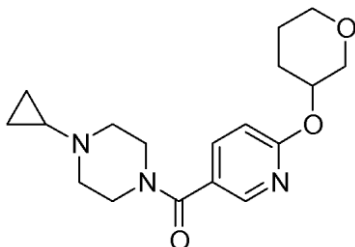
Приклад 36: 1-{4-[5-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-ілокси]-азепан-1-іл}-метанон.



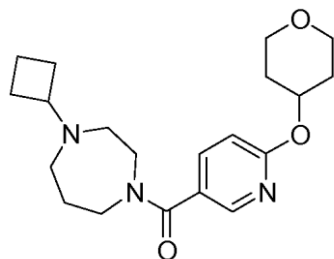
Приклад 37: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(1-етилазепан-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



5 Приклад 38: 1-{3-[5-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-ілокси]-азепан-1-іл}-метанон.



Приклад 39: (4-циклопропілпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон.



•HCl

10 Приклад 40: (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон-HCl. До розчину (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанону (6,17 г, 17,2 ммоль) в IPA (100 мл) була додана безводна кислота HCl (5-6 М в IPA, 3,44 мл, 17,2 ммоль). Потім суміш була нагріта до 80°C і охолоджена до 60°C для активізації осаду. У цей момент були додані затравочні кристали. Охолодження до гт, фільтрування, промивання IPA (50 мл), і висушування при 50°C дозволили одержати цільову сполуку у вигляді білої кристалічної речовини (5,29 г, 78% вихід). ¹H-NMR: (400 МГц, DMSO) δ, 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).
15 Елементний аналіз для C₂₀H₃₀ClN₃O₃: C, 60,67; H, 7,64; N, 10,61; Cl, 8,95, встановлено: C, 60,71; H, 7,90; N, 10,50; Cl, 8,88.

Біологічні методи:

Рецепторне зв'язування H₃ (людина)

25 Зв'язування сполук клонованими людськими рецепторами H₃, стабільно виражене в клітинах SK-N-MC, було проведене так, як описано в Barbier, A.J. et al. (Br. J. Pharmacol. 2004, 143(5), 649-661).

Рецепторне зв'язування H₃ (щур)

Мозок щура без мозочка (Zivic Laboratories Inc., Pittsburgh, PA) був гомогенизований в 50 mM Tris-HCl/5 mM EDTA і центрифугований при 1000 об./хв. протягом 5 хвилин. Супернатант був

видалений і центрифугований при 15000 об./хв. протягом 30 хвилин. Осади були знову гомогенізовані в 50 мМ Tris/5 мМ EDTA (pH 7,4). Мембрани були інкубовані 0,8 нМ N-[³H]-α-метилгістаміну плюс/мінус тестовими сполуками протягом 60 хвилин при 25°C і зібрані за допомогою швидкої фільтрації на скловолоконних фільтрах GF/C (попередньо оброблених 0,3% поліетиленіміну), після чого чотири рази провели промивання буферним розчином. Неспецифічне зв'язування було визначене в присутності 100 мкМ гістаміну. Переважна концентрація (визначає 50% максимального ефекту інгібування, значення IC₅₀) була визначена за допомогою програми викреслювання кривих (GraphPad, San Diego, CA) і приведена до значень K_i на основі константи дисоціації N-[³H]-α-метилгістаміна (K_d) концентрацією 0,8 нМ.

Накопичення циклічного АМФ

Були створені сублінії клітин SK-N-MC, які виражали конструкцію-репортер і або людський, або щурячий рецептор H₃. Значення pA₂ були одержані так, як описано в Barbier et al. (2004).

Дані для сполук, перевірених в наведених вище біологічних експериментах, представлені в Таблиці як середні величини одержаних результатів (н/в = не випробовувалося).

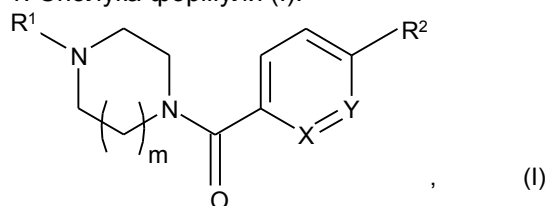
Таблиця

Приклад	Людський H ₃ K _i (нМ)	Щурячий H ₃ K _i (нМ)	Людський pA ₂	Щурячий pA ₂
1	104	н/в	н/в	н/в
2	9,0	н/в	н/в	н/в
3	6,8	н/в	н/в	н/в
4	1,3	58	9,48	7,84
5	5010	н/в	н/в	н/в
6	37	н/в	н/в	н/в
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/в	н/в	н/в
11	6,0	н/в	н/в	н/в
12	2,2	н/в	н/в	н/в

* Сполука перевірена як сіль трифтороцтової кислоти.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



де

R¹ означає -C₁₋₅алкільну або циклоалкільну групу;

m означає 1 або 2;

R² означає -H або -OCHR³R⁴;

де R³ означає -H; і

R⁴ означає циклоалкільне кільце;

або R³ і R⁴ взяті разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільне або гетероциклоалкільне кільце, незаміщене або заміщене -C₁₋₄алкілом або ацетилом;

X означає N або CH; і

Y означає N або CR^a;

де R^a означає -H, -OCHR³R⁴, -CN;

за умови, що один з X і Y означає N і один з R² і R^a означає -OCHR³R⁴;

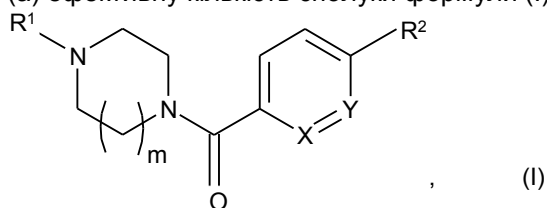
або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де R¹ означає ізопропіл, циклопропіл, циклобутил або циклопентил.

3. Сполука за п. 1, де m означає 1.

4. Сполука за п. 1, де m означає 2.
 5. Сполука за п. 1, де X означає N .
 6. Сполука за п. 1, де Y означає N .
 7. Сполука за п. 1, де R^2 означає $-H$ і R^a означає $-OCHR^3R^4$.
 8. Сполука за п. 1, де R^2 означає $-OCHR^3R^4$ і R^a не означає $-OCHR^3R^4$.
 9. Сполука за п. 1, де R^3 означає $-H$ і R^4 означає циклопропіл, циклобутил або 3-метилокситан-3-іл.
 10. Сполука за п. 1, де R^3 і R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклобутил, цикlopентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, оксепаніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраніл, піролідиніл, тіепаніл, піперидиніл або азепаніл, незаміщений або заміщений метилом, етилом, ізопропілом, ацетилом.
 11. Сполука за п. 1, де $-OCHR^3R^4$ означає тетрагідрофуран-3-ілокси, 3-метилокситан-3-ілметокси, цикlopентилокси, циклогексилокси, тетрагідропіран-4-ілокси, тетрагідропіран-3-ілокси, циклобутилокси, оксепан-4-ілокси, оксепан-3-ілокси, циклобутилметокси, циклопропілметокси, тетрагідротіофен-3-ілокси, тетрагідротіопіран-4-ілокси, 1-метилпіролідин-3-ілокси, 1-ацетилпіролідин-3-ілоксил, тіепан-3-ілокси, тіепан-4-ілокси, 1-метилпіперидин-4-ілокси, 1-ацетилпіперидин-4-ілокси, 1-ізопропілазепан-4-ілокси, 1-ацетилазепан-4-ілокси, 1-етилазепан-3-ілокси або 1-ацетилазепан-3-ілокси.
 12. Сполука за п. 1, де $-OCHR^3R^4$ означає тетрагідрофуран-3-ілокси, 3-метилокситан-3-ілметокси, цикlopентилокси, циклогексилокси або тетрагідропіран-4-ілокси.
 13. Сполука за п. 6, де $-OCHR^3R^4$ означає тетрагідрофуран-3-ілокси, 3-метилокситан-3-ілметокси, цикlopентилокси, циклогексилокси або тетрагідропіран-4-ілокси.
 14. Сполука за п. 6, де $-OCHR^3R^4$ означає тетрагідропіран-4-ілокси і m означає 2.
 15. Сполука, вибрана з групи, яка включає:
 (4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
 (4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
 (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
 (4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(3-метилоксетан-3-ілметокси)-піридин-3-іл]-метанон;
 (4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-метилоксетан-3-ілметокси)-піридин-3-іл]-метанон;
 (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-циклопентоксипіридин-3-іл]-метанон;
 (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(циклогексилоксипіридин-3-іл)-метанон];
 (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон,
 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-2-карбонітрил,
 3-циклопентокси-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-карбонітрил,
 3-циклогексилокси-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-піридин-2-карбонітрил,
 (4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-піридин-3-іл]-метанон;
 і її фармацевтично прийнятні солі.
 16. Фармацевтична композиція для лікування захворювання, розладу або стану, зумовленого активністю гістамінового рецептора H_3 , що містить:

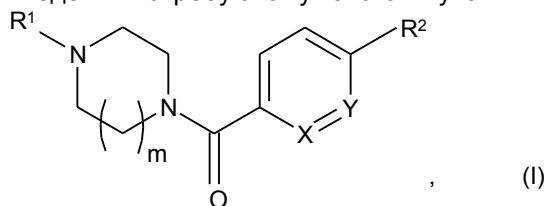
(а) ефективну кількість сполуки формули (I):



- де
 R^1 означає $-C_{1-5}$ алкільну або циклоалкільну групу;
 m означає 1 або 2;
 R^2 означає $-H$ або $-OCHR^3R^4$;
 де R^3 означає $-H$; і
 R^4 означає циклоалкільне кільце;
 або R^3 і R^4 взяті разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільне або гетероциклоалкільне кільце, незаміщене або заміщене $-C_{1-4}$ алкілом або ацетилом;
 X означає N або CH ; і
 Y означає N або CR^a ;
 де R^a означає $-H$, $-OCHR^3R^4$, $-CN$;
 при умові, що один з X і Y означає N і один з R^2 і R^a означає $-OCHR^3R^4$;
 або її фармацевтично прийнятної солі;

(b) фармацевтично прийнятний наповнювач.

17. Спосіб лікування пацієнта, страждаючого або діагностованого захворюванням, розладом або станом здоров'я, зумовленим активністю гістамінового рецептора H_3 , в якому здійснюють введення потребуючому такого лікування пацієнту ефективної кількості сполуки формули (I):



де R^1 означає $-C_{1-5}$ алкільну або циклоалкільну групу;

m означає 1 або 2;

R^2 означає $-H$ або $-OCHR^3R^4$;

де R^3 означає $-H$; і

R^4 означає циклоалкільне кільце;

або R^3 і R^4 взяті разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкільне або гетероциклоалкільне кільце, незаміщене або заміщене $-C_{1-4}$ алкілом або ацетилом;

X означає N або CH ; і

Y означає N або CR^a ;

де R^a означає $-H$, $-OCHR^3R^4$, $-CN$;

при умові, що один з X і Y означає N і один з R^2 і R^a означає $-OCHR^3R^4$.

18. Спосіб за п. 17, де захворювання, розлад або стан здоров'я вибирають з групи, що включає: розлади пізнавальних здатностей, розлади сну, психічні і інші розлади.

19. Спосіб за п. 17, де захворювання, розлад або стан вибирають з групи, що включає: недоумство, хворобу Альцгеймера, дисфункцію пізнавальних здатностей, помірне порушення пізнавальних здатностей, пременструальний синдром, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, синдром порушення уваги, розладу пам'яті і здатності до навчання, погіршення здатності навчатися, погіршення пам'яті, вікове зниження пізнавальних здатностей і втрату пам'яті, безсоння, порушення сну, нарколепсію за наявності або за відсутності асоційованої катаплексії, катаплексію, порушення гомеостазу сон/неспанья, ідіопатичну сонливість, надмірну сонливість в денний час, порушення циркадного ритму, швидку стомлюваність, летаргію, порушення добового ритму організму, розлад швидкого сну (REM-стадії), напади апное уві сні, перименопаузальний гормональний зсув, хворобу Паркінсона, розсіяний склероз, депресію, хіміотерапію, зміщення робочих змін, шизофренію, біполярні розлади, маніакально-депресивні захворювання, депресію, синдром нав'язливих станів, посттравматичний стрес, закахування, запаморочення, доброякісне позиційне запаморочення, дзвін у вухах, епілепсію, мігрень, нейрогенне запалення, невропатичний біль, синдром Дауна, епілептичні напади, розлади харчової поведінки, ожиріння, розлади, пов'язані зі зловживанням речовинами, порушення рухів, синдром неспокійних ніг, розлади, пов'язані з очима, дегенерацію жовтої плями і пігментний ретиніт.

20. Спосіб за п. 17, де захворювання, розлад або стан вибирають з групи, що включає: депресію, порушення сну, швидку стомлюваність, летаргію, погіршення пізнавальних здатностей, погіршення пам'яті, втрату пам'яті, погіршення здатності навчатися, синдроми дефіциту уваги і розлад харчової поведінки.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601