



УКРАЇНА

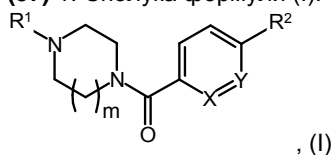
(19) UA (11) 95803 (13) C2

(51) МПК (2011.01)  
C07D 213/81 (2006.01)  
A61K 31/44 (2006.01)  
A61P 25/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ЗАМІЩЕНІ ПІРИДИЛАМІДНІ СПОЛУКИ ЯК МОДУЛЯТОРИ ГІСТАМІНОВОГО H<sub>3</sub>-РЕЦЕПТОРА

1

2

(21) а200814801  
(22) 25.05.2007  
(24) 12.09.2011  
(86) PCT/US2007/069723, 25.05.2007  
(31) 60/803,407  
(32) 30.05.2006  
(33) US  
(31) 60/823,108  
(32) 22.08.2006  
(33) US  
(46) 12.09.2011, Бюл.№ 17, 2011 р.  
(72) КЕЙТ ДЖОН М., US, ЛЕТАВІЧ МАЙКЛ А., US,  
ЛІ КІЄВ С., US, МАНІ НЕЄЛАКАНДХА С., US,  
МІЛЛІЗ ДЖОН Е., US, ПАНДІТ ЧЕННАГІРІ Р., US,  
ВІЛЛАНІ ФРЕНК ДЖ., US, ЧЖУН ХУА, US  
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE  
(56) WO 2005/040144 A; 05.06.2005  
WO 03/004480 A; 16.01.2003  
WO 03/066604 A; 14.08.2003  
EP 0488 474 A; 03.06.1992  
(57) 1. Сполука формули (I):



де  
R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл або насичений моноцик-  
лічний циклоалкіл;  
m дорівнює 1 або 2;  
X являє собою N або CH;  
Y являє собою N або CR<sup>a</sup>;  
R<sup>a</sup> являє собою -H, -Z-Ar, -CH<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>  
алкіл, -CO<sub>2</sub>H або -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;  
де кожний з R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup> незалежно являє собою -H або  
-C<sub>1-4</sub>алкіл; і  
R<sup>2</sup> являє собою -H або -Z-Ar;  
за умови, що один з X і Y являє собою N, а один з  
R<sup>a</sup> і R<sup>2</sup> являє собою -Z-Ar;  
де Z являє собою O або S; і  
Ar являє собою фенільну або моноциклічну гете-  
роарильну групу, незаміщену або заміщену одним,  
двома або трьома замісниками R<sup>3</sup>;

де кожний із замісників R<sup>3</sup> незалежно вибраний із  
групи, яка складається з галогену, -C<sub>1-4</sub>алкілу, -OH,  
-OC<sub>1-4</sub>алкілу, -SC<sub>1-4</sub>алкілу, -CN, -CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup> і -NO<sub>2</sub>;  
де кожний з R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup> незалежно являє собою -H або  
-C<sub>1-4</sub>алкіл;  
або її фармацевтично прийнята сіль, фармацев-  
тично прийнятні проліки або фармацевтично акти-  
вний метаболіт.

2. Сполука за п. 1, де R<sup>1</sup> являє собою метил, етил,  
пропіл, ізопропіл, бутіл, втор-бутіл або трет-  
бутіл.

3. Сполука за п. 1, де R<sup>1</sup> являє собою метил або  
ізопропіл.

4. Сполука за п. 1, де R<sup>1</sup> являє собою циклопропіл,  
циклобутил, циклопентил або циклогексил.

5. Сполука за п. 1, де m дорівнює 1.

6. Сполука за п. 1, де m дорівнює 2.

7. Сполука за п. 1, де X являє собою N, Y являє  
собою CR<sup>a</sup>, а R<sup>2</sup> являє собою -Z-Ar.

8. Сполука за п. 1, де X являє собою CH, Y являє  
собою N, а R<sup>2</sup> являє собою -Z-Ar.

9. Сполука за п. 1, де X являє собою N, Y являє  
собою CR<sup>a</sup>, а R<sup>2</sup> являє собою -H, де R<sup>a</sup> являє со-  
бою -Z-Ar.

10. Сполука за п. 1, де R<sup>a</sup> являє собою -CN, -  
CONH<sub>2</sub> або -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

11. Сполука за п. 1, де R<sup>a</sup> являє собою -H.

12. Сполука за п. 1, де Z являє собою O.

13. Сполука за п. 1, де Z являє собою S.

14. Сполука за п. 1, де Ar являє собою фенільну,  
піролілільну, фуранільну, тіофенільну, імідазоліль-  
ну, піразолільну, оксазолільну, ізоксазолільну, тіа-  
золільну, піридилільну, піримідинільну або піразині-  
льну групу, кожна з яких є незаміщеною або  
заміщена одним, двома або трьома замісниками  
R<sup>3</sup>.

15. Сполука за п. 1, де Ar являє собою фенільну  
групу, яка є незаміщеною або заміщена одним,  
двома або трьома замісниками R<sup>3</sup>.

16. Сполука за п. 1, де Ar являє собою 4-  
галогенфенільну групу.

17. Сполука за п. 1, де Ar являє собою феніл, 3,4-  
дихлорфеніл, 4-метилсульфанілфеніл, 3-  
хлорфеніл, 3-фторфеніл, 4-хлор-3-метилфеніл, 3-  
ціанофеніл, 4-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 3,4-  
дифторфеніл, 2-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 2,4-

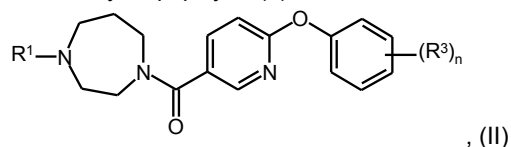
(13) C2

(11) 95803

(19) UA

дифторфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2,5-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-метил-4-метилсульфанілфеніл або 3-піридил.

18. Сполука формули (II):



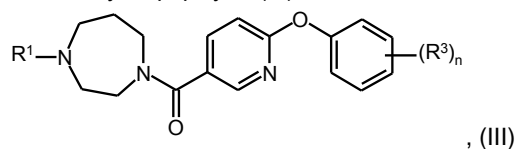
де  $R^1$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл або насичений моноциклічний циклоалкіл; кожний із замісників  $R^3$  незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену,  $-C_{1-4}$ алкілу,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-SC_{1-4}$ алкілу,  $-CN$ ,  $-CONR^dR^e$  і  $-NO_2$ ; де кожний з  $R^d$  і  $R^e$  незалежно являє собою  $-H$  або  $-C_{1-4}$ алкіл; і

$n$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

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

19. Сполука за п. 18, де  $R^1$  являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

20. Сполука формули (III):



де  $R^1$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл або насичений моноциклічний циклоалкіл; кожний із замісників  $R^3$  незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену  $-C_{1-4}$ алкілу,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-SC_{1-4}$ алкілу,  $-CN$ ,  $-CONR^dR^e$  і  $-NO_2$ ; де кожний з  $R^d$  і  $R^e$  незалежно являє собою  $-H$  або  $-C_{1-4}$ алкіл; і

$n$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

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

21. Сполука за п. 20, де  $R^1$  являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

22. Сполука, вибрана із групи, яка складається з:

[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;

(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;

[6-(3-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;

(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-феноксипіридин-3-іл]метанону;

[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;

3-[5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-ілокси]бензонітрилу;

[6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;

(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанону;

[6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;

3-[5-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)піридин-2-ілокси]бензонітрилу;

[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;

(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-феноксипіридин-3-іл]метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанону;

[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;

[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;

[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;

(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

3-[5-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)піридин-2-ілокси]бензонітрилу;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-феноксипіридин-3-іл]метанону;

(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

[6-(3-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;

[6-(3-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;

[6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

[6-(3,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2,5-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,5-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

[6-(3-фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;

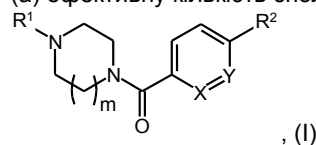
(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;

[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;  
 (4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]метанону;  
 (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]метанону;  
 [6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
 [6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-2-іл]-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
 [6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-2-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
 [6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
 [5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
 (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]метанону;  
 (4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]метанону;  
 3-(3,4-дихлорфенокси)-6-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-карбонітрилу;  
 аміду 3-(3,4-дихлорфенокси)-6-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-карбонітрилу;  
 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(піридин-3-ілокси)піридин-2-карбонітрилу;  
 3-(4-хлор-3-метилфенокси)-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)піридин-2-карбонітрилу;  
 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-фторфенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(3-фторфенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(2-фторфенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
 аміду 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
 аміду 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(піридин-3-ілокси)піридин-2-карбонітрилу;  
 [6-амінометил-5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;  
 (4-циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-феноксіпіридин-3-іл)метанону;  
 (4-циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
 (4-циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
 [5-(4-хлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
 (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл]метанону;  
 [5-(3-хлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
 (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(3-фторфенокси)піридин-2-іл]метанону;  
 (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(2-фторфенокси)піридин-2-іл]метанону;  
 [6-(2-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;

(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
 [6-(2-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;  
 [6-(2-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)метанону;  
 [6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)метанону;  
 (4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(2-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
 (4-циклобутилпіперазин-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
 [1,4]діазепан-1-іл-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
 [6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-феноксіпіридин-2-карбонітрилу;  
 6-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-фторфенокси)піридин-2-карбонітрилу і  
 (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенілсульфаніл)піридин-3-іл]метанону;  
 і їх фармацевтично прийнятних солей.  
 23. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль.

24. Фармацевтична композиція для лікування захворювання, розладу або патологічного стану, опосередкованого активністю гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора, де вказана композиція містить:

(а) ефективну кількість сполуки формули (I):



де

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл або насичений моноциклічний циклоалкіл;

m дорівнює 1 або 2;

X являє собою N або CH;

Y являє собою N або CR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> являє собою -H, -Z-Ar, -CH<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, -CO<sub>2</sub>H або -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

де кожний з R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup> незалежно являє собою -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; і

R<sup>2</sup> являє собою -H або -Z-Ar;

за умови, що один з X і Y являє собою N, а один з R<sup>a</sup> і R<sup>2</sup> являє собою -Z-Ar;

де Z являє собою O або S; і

Ar являє собою фенільну або моноциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками R<sup>3</sup>;

де кожний із замісників R<sup>3</sup> незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -C<sub>1-4</sub>алкілу, -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілу, -SC<sub>1-4</sub>алкілу, -CN, -CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup> і -NO<sub>2</sub>;

де кожний з R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup> незалежно являє собою -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; або

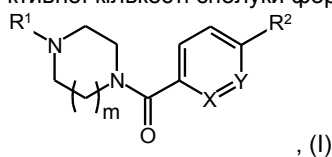
її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично активного метаболіту; і

(b) фармацевтично прийнятний ексципієнт.

25. Фармацевтична композиція за п. 24, яка додатково містить активний інгредієнт, вибраний із групи, яка складається з антагоністів H<sub>1</sub>-рецептора, антагоністів H<sub>2</sub>-рецептора, антагоністів H<sub>3</sub>-

рецептора, інгібіторів поглинання серотоніну-норепінефрину, селективних інгібіторів поглинання серотоніну, інгібіторів поглинання норадренергічних сполук, неселективних інгібіторів поглинання серотоніну, інгібіторів ацетилхолінестерази й модафінілу.

26. Спосіб лікування індивідуума, який страждає на захворювання, розлад або патологічний стан, опосередковуваний активністю гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора, або індивідуума, у якого було діагностоване таке захворювання, розлад або патологічний стан, де вказаний спосіб включає введення індивідууму, який потребує такого лікування, ефектної кількості сполуки формули (I):



де

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл або насичений моноциклічний циклоалкіл;

m дорівнює 1 або 2;

X являє собою N або CH;

Y являє собою N або CR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> являє собою -H, -Z-Ar, -CH<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, -CO<sub>2</sub>H або -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

де кожний з R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup> незалежно являє собою -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; i

R<sup>2</sup> являє собою -H або -Z-Ar;

за умови, що один з X і Y являє собою N, а один з R<sup>a</sup> і R<sup>2</sup> являє собою -Z-Ar;

де Z являє собою O або S; i

Ar являє собою фенільну або моноциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками R<sup>3</sup>;

де кожний із замісників R<sup>3</sup> незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -C<sub>1-4</sub>алкілу, -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілу, -SC<sub>1-4</sub>алкілу, -CN, -CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup> і -NO<sub>2</sub>;

де кожний з R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup> незалежно являє собою -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл;

або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично активного метаболіту.

27. Спосіб за п. 26, де вказане захворювання, розлад або патологічний стан вибраний із групи, яка складається з порушення пізнавальної здатності, розладів сну, психіатричних розладів і інших розладів.

28. Спосіб за п. 26, де вказане захворювання, розлад або патологічний стан вибраний із групи, яка складається з деменції, хвороби Альцгеймера, порушення пізнавальної функції, легкого порушення пізнавальної здатності, предеменції, гіперактивності з дефіцитом уваги, розладу, асоційованого з дефіцитом уваги, й порушення здатності до навчання й розладу пам'яті.

29. Спосіб за п. 26, де вказане захворювання, розлад або патологічний стан вибраний із групи, яка складається з порушення здатності до навчання, погіршення пам'яті й втрати пам'яті.

30. Спосіб за п. 26, де вказане захворювання, розлад або патологічний стан вибраний із групи, яка складається з безсоння, порушення сну, нарколепсії, асоційованої або не асоційованої з катаплексією, катаплексії, розладу фізіологічного циклу засинання/пробудження, ідіопатичної сонливості, надмірної сонливості в денний час, порушення циркадного ритму, втоми, летаргії й розладу нормального циркадного ритму в результаті швидкого переміщення між годинними поясами.

31. Спосіб за п. 26, де вказане захворювання, розлад або патологічний стан вибраний із групи, яка складається з апное уві сні, гормональних зрушень, асоційованих з перименопаузою, хвороби Паркінсона, розсіяного склерозу, депресії, хіміотерапії й зміни графіка роботи.

32. Спосіб за п. 26, де вказане захворювання, розлад або патологічний стан вибраний із групи, яка складається із шизофренії, біполярних розладів, маній, депресії, obsесивно-компульсивного розладу й посттравматичного стресу.

33. Спосіб за п. 26, де вказане захворювання, розлад або патологічний стан вибраний із групи, яка складається з морської хвороби, вертиго, епілепсії, мігрені, нейрогенного запалення, порушення харчування, ожиріння й розладів, які викликаються зловживанням наркотичними засобами.

34. Спосіб за п. 26, де вказане захворювання, розлад або патологічний стан вибраний із групи, яка складається з депресії, порушення сну, втоми, летаргії, порушення пізнавальної здатності, порушення пам'яті, втрати пам'яті, порушення здатності до навчання, розладів, асоційованих з дефіцитом уваги, і порушення харчування.

35. Сполука, вибрана із групи, яка складається з:

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(4-

фторфенілсульфаніл)піридин-2-іл]метанону;

[6-(4-хлорфенілсульфаніл)піридин-3-іл]-[4-

циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл]метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-

фенілсульфаніл)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-

метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-

метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;

[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-[4-

ізопропілпіперазин-1-іл]метанону;

(4-етил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-

фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(5-

фенілсульфаніл)піридин-2-іл]метанону;

[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-[4-метил-

[1,4]діазепан-1-іл]метанону та

[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-[4-

ізобутилпіперазин-1-іл]метанону;

і їх фармацевтично прийнятних солей.

36. Фармацевтична композиція за п. 24, яка додатково містить топірамат.

37. Спосіб за п. 26, де вказане захворювання, розлад або патологічний стан вибраний із групи, яка складається з вікового зниження пізнавальної здатності, розладу сну на фазі швидкого руху очей, слабого постурального вертиго, шуму у вухах, порушення рухової системи, синдрому втомлених ніг, очних хвороб, дегенерації жовтої плями й пігментозу сітківки.

38. Сполука, вибрана із групи, яка складається з:

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(5-

фенілсульфаніл)піридин-2-іл]метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-фенілсульфанілпіридин-3-іл)метанону;  
[6-(4-хлорфенілсульфаніл)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенілсульфаніл)піридин-3-іл]метанону;  
(4-етил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;  
(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-о-толілоксипіридин-3-іл)метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-м-толілоксипіридин-3-іл)метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-п-толілоксипіридин-3-іл)метанону та  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
і їх фармацевтично прийнятних солей.

39. Сполука за п. 1 або її моногідрат гідрохлориду.

40. Сполука, вибрана із групи, яка складається з:

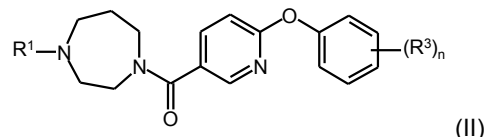
[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;  
(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
[6-(3-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;  
(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-(6-феноксипіридин-3-іл)метанону;  
[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;  
3-[5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-ілокси]бензонітрилу;  
[6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону;  
(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
[6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
3-[5-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)піридин-2-ілокси]бензонітрилу;  
[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-фенокси)піридин-3-іл)метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанону;  
(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
3-[5-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)піридин-2-ілокси]бензонітрилу;

[illegible]

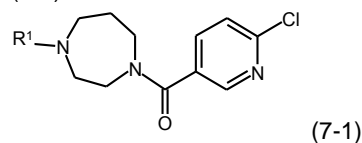
3-(3,4-дихлорфенокси)-6-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-карбонітрилу;  
аміду 3-(3,4-дихлорфенокси)-6-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-карбонової кислоти;  
6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(піридин-3-ілокси)піридин-2-карбонітрилу;  
3-(4-хлор-3-метилфенокси)-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)піридин-2-карбонітрилу;  
6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-фторфенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(3-фторфенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(2-фторфенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
аміду 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-2-карбонової кислоти;  
аміду 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(піридин-3-ілокси)піридин-2-карбонової кислоти;  
[6-амінометил-5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]-[4-ізопропілпіперазин-1-іл]метанону;  
(4-циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-фенокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
[5-(4-хлорфенокси)піридин-2-іл]-[4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл]метанону;  
[5-(3-хлорфенокси)піридин-2-іл]-[4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(3-фторфенокси)піридин-2-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(2-фторфенокси)піридин-2-іл]метанону;  
[6-(2-хлорфенокси)піридин-3-іл]-[4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл]метанону;  
(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
[6-(2-хлорфенокси)піридин-3-іл]-[4-ізопропілпіперазин-1-іл]метанону;  
[6-(2-хлорфенокси)піридин-3-іл]-[4-циклопентилпіперазин-1-іл]метанону;  
[6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл]-[4-циклопентилпіперазин-1-іл]метанону;  
(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(2-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-циклобутилпіперазин-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-[4-метил-[1,4]діазепан-1-іл]метанону;  
6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-фенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
6-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-фторфенокси)піридин-2-карбонітрилу;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенілсульфаніл)піридин-3-іл]метанону;

(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(4-фторфенілсульфаніл)піридин-2-іл]метанону;  
[6-(4-хлорфенілсульфаніл)піридин-3-іл]-[4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-фенілсульфаніл)піридин-3-іл]метанону;  
(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-[4-ізопропілпіперазин-1-іл]метанону;  
(4-етил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(5-фенілсульфаніл)піридин-2-іл]метанону;  
[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-[4-метил-[1,4]діазепан-1-іл]метанону;  
[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-[4-ізобутилпіперазин-1-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(5-фенілсульфаніл)піридин-2-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-фенілсульфаніл)піридин-3-іл]метанону;  
[6-(4-хлорфенілсульфаніл)піридин-3-іл]-[4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенілсульфаніл)піридин-3-іл]метанону;  
(4-етил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-[4-ізопропілпіперазин-1-іл]метанону;  
(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-о-толілокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-м-толілокси)піридин-3-іл]метанону;  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-п-толілокси)піридин-3-іл]метанону та  
(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанону;  
і їх моногідратів моногідрохлориду.

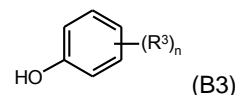
41. Спосіб одержання сполуки формули (II):



або її фармацевтично прийнятної солі, в якому здійснюють реакцію взаємодії сполуки формули (7-1):



зі сполукою формули (B3)



у присутності щонайменше одного еквівалента першої основи в першому органічному розчиннику з утворенням сполуки формули (II),

де  $R^1$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл або насичений моноциклічний циклоалкіл; кожний із замісників  $R^3$  незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену,  $-C_{1-4}$ алкілу,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-SC_{1-4}$ алкілу,  $-CN$ ,  $-CONR^dR^e$  і  $-NO_2$ ; де кожний з  $R^d$  і  $R^e$  незалежно являє собою  $-H$  або  $-C_{1-4}$ алкіл;

$n$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

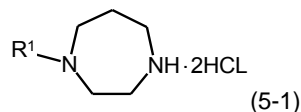
перша основа являє собою  $NaOH$ ,  $KOH$ ,  $K_2CO_3$  або  $Cs_2CO_3$ ;

і перший органічний розчинник являє собою ДМФ, ДМА, ДМЕ, ДМСО або ацетонітрил або їх суміші.

42. Спосіб за п. 41, де реакційну суміш нагрівають до температури приблизно  $100^\circ C$ .

43. Спосіб за п. 41, де сполука формули (7-1) являє собою (6-хлорпіридин-3-іл)-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон, сполука формули В3 являє собою 4-фторфенол, основа являє собою щонайменше 1,5 еквівалента  $Cs_2CO_3$ , розчинник являє собою ДМА, а сполука формули (II) являє собою (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон.

44. Спосіб за п. 41, в якому додатково здійснюють реакцію взаємодії сполуки формули (5-1):

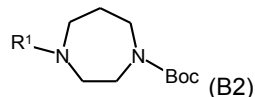


з 6-хлорнікотинілхлоридом у присутності другої основи в другому органічному розчиннику з одержанням сполуки формули (7-1),

де друга основа являє собою водний  $NaOH$ , водний  $KOH$ ,  $Et_3N$  або  $iPr_2NEt$ ; і другий органічний розчинник являє собою ДХМ, ДХЕ, толуол або ізопропілацетат.

45. Спосіб за п. 44, де сполука формули (5-1) являє собою дигідрохлорид 1-циклобутил-[1,4]діазепану, друга основа являє собою 1n водний  $NaOH$ , другий органічний розчинник являє собою ізопропілацетат, а сполука формули (7-1) являє собою (6-хлорпіридин-3-іл)-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон.

46. Спосіб за п. 44, в якому додатково здійснюють реакцію взаємодії сполуки формули В2:



з кислотою в третьому органічному розчиннику з одержанням солі аміну формули (5-1),

де кислота являє собою TFA або  $HCl$ ; і третій органічний розчинник являє собою ДХМ, діоксан або  $MeOH$  або їх суміш.

47. Спосіб за п. 44, де сполука формули В2 являє собою трет-бутиловий ефір 4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти, кислота являє собою  $HCl$ , третій органічний розчинник являє собою діоксан, а сполука формули (5-1) являє собою дигідрохлорид 1-циклобутил-[1,4]діазепану.

48. Спосіб за п. 41, в якому додатково здійснюють реакцію взаємодії трет-бутилгомопіперазин-1-карбоксилату зі сполукою формули  $R^1=O$  у присутності відновника в четвертому органічному розчиннику з одержанням сполуки формули В2,

де відновник являє собою  $NaB(OAc)_3H$  або  $NaCNBH_3$ ; а

четвертий органічний розчинник являє собою ДХЕ, ТГФ,  $EtOAc$ , етанол або метанол.

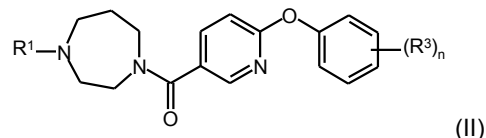
49. Спосіб за п. 46, де  $R^1=O$  являє собою циклобутанон, відновник являє собою щонайменше 1,1 еквівалента  $NaB(OAc)_3H$ , четвертий органічний розчинник являє собою дихлоретан, а сполука формули В2 являє собою трет-бутиловий ефір 4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти.

50. Спосіб за п. 41, в якому додатково здійснюють реакцію взаємодії сполуки формули (II) з  $HCl$  у п'ятому органічному розчиннику з одержанням фармацевтично прийнятної солі сполуки (II), де п'ятий органічний розчинник являє собою етанол, метанол, ізопропанол,  $EtOAc$  або суміш етанол/ $Et_2O$ .

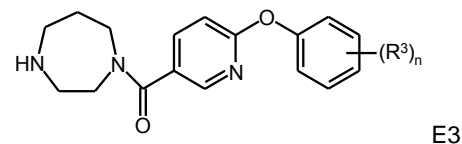
51. Спосіб за п. 48, де вказану реакцію взаємодії здійснюють із використанням приблизно 0,95 еквівалента  $HCl$ .

52. Спосіб за п. 48, де вказана сполука формули (II) являє собою (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон, а фармацевтично прийнятна сіль формули (II) являє собою моногідрат гідрохлориду (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону.

53. Спосіб одержання сполуки формули (II):



або її фармацевтично прийнятної солі, в якому здійснюють реакцію взаємодії сполуки формули Е3:



зі сполукою формули  $R^1=O$  в присутності відновника в шостому органічному розчиннику при температурі приблизно від  $0$  до  $40^\circ C$  із утворенням сполуки формули (II),

де  $R^1$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл або насичений моноциклічний циклоалкіл; кожний із замісників  $R^3$  незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену,  $-C_{1-4}$ алкілу,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-SC_{1-4}$ алкілу,  $-CN$ ,  $-CONR^dR^e$  і  $-NO_2$ ; де кожний з  $R^d$  і  $R^e$  незалежно являє собою  $-H$  або  $-C_{1-4}$ алкіл;

$n$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

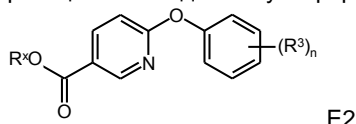
відновник являє собою  $NaB(OAc)_3H$  або  $NaCNBH_3$ ; а

шостий органічний розчинник являє собою ДХЕ, ТГФ,  $EtOAc$ , етанол або метанол.

54. Спосіб за п. 53, де сполука формули Е3 являє собою (1,4-діазепан-1-іл)-[6-(4-

фторфенокси)піридин-3-іл)метанон,  $R^1=O$  являє собою циклобутанон, відновник являє собою  $NaHB(OAc)_3H$ , шостий органічний розчинник являє собою EtOAc, а сполука формули (II) являє собою (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон.

55. Спосіб за п. 53, в якому додатково здійснюють реакцію взаємодії сполуки формули E2:



E2

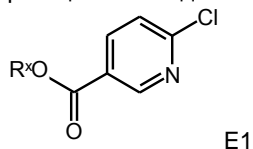
з гомопіперазином у присутності металорганічного реагенту в апротонному органічному розчиннику при температурі приблизно від 0 °C до 30 °C із одержанням сполуки формули E3, де  $R^x$  являє собою метил або етил.

56. Спосіб за п. 55, де вказаний металорганічний реагент являє собою  $R^yMgBr$ ,  $R^yMgCl$  або  $R^yLi$ , де  $R^y$  являє собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл або гексил.

57. Спосіб за п. 55, де апротонний органічний розчинник являє собою ТГФ,  $Et_2O$ , MTBE або 2-метил-ТГФ.

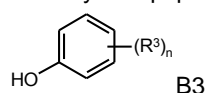
58. Спосіб за п. 55, де сполука формули E2 являє собою етил 6-(4-фторфенокси)нікотинат, металорганічний реагент являє собою гексилітій, апротонний органічний розчинник являє собою ТГФ, а сполука формули E3 являє собою [1,4]діазепан-1-іл-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон.

59. Спосіб за п. 53, в якому додатково здійснюють реакцію взаємодії сполуки формули E1:



E1

зі сполукою формули B3:



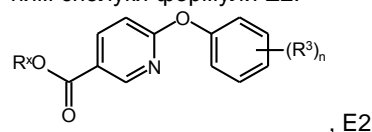
B3

Даний винахід належить до деяких піридиламідних сполук, до способів їхнього одержання, до фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, і до способів їхнього застосування для лікування патологічних станів, розладів і станів, опосередкованих гістаміновим  $H_3$ -рецептором.

Гістаміновий  $H_3$ -рецептор був уперше описаний як пресинаптичний ауторецептор центральної нервової системи (ЦНС) (Arrang, J.-M. et al., Nature 1983, 302, 832-837), який регулює синтез і вивільнення гістаміну. Гістаміновий  $H_3$ -рецептор експресується, головним чином, у центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців, і майже на мінімальному рівні в периферичних тканинах, таких як гладкі м'язи судин.

Таким чином, на основі фармакології, розробленої в експериментах на тварин і в інших експе-

у присутності основи в полярному апротонному органічному розчиннику при температурі приблизно від кімнатної температури до 80 °C із одержанням сполуки формули E2:



, E2

де

$R^x$  являє собою метил або етил; а основа являє собою  $Cs_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ , NaOH або КОН.

60. Спосіб за п. 59, де полярний апротонний органічний розчинник являє собою ДМФ, ДМА, ДМСО або ацетонітрил.

61. Спосіб за п. 59, де сполука формули E1 являє собою етил 6-хлорнікотинат, сполука формули B3 являє собою 4-фторфенол, основа являє собою  $CS_2CO_3$ , полярний апротонний органічний розчинник являє собою ДМФ, а сполука формули E2 являє собою етил 6-(4-фторфенокси)нікотинат.

62. Спосіб за п. 53, в якому додатково здійснюють: а) розведення розчину сполуки формули (II) в EtOAc етанолом; і

б) обробку отриманого розчину концентрованою водною HCl з одержанням гідрохлоридної солі сполуки формули (II).

63. Спосіб за п. 62, де одержують моногідрат гідрохлориду.

64. Спосіб за п. 62, де розчин сполуки формули (II) в EtOAc одержують у результаті реакції взаємодії сполуки формули E3 зі сполукою формули  $R^1=O$ .

65. Спосіб за п. 62, де сполука формули (II) являє собою (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон.

66. Спосіб за п. 62, де фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (II) являє собою моногідрат гідрохлориду (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону.

риментах з використанням відомих антагоністів гістамінового  $H_3$ -рецептора (наприклад, тіопераміду), були зроблені припущення щодо декількох показань для застосування антагоністів і зворотних агоністів гістамінового  $H_3$ -рецептора (див., «The Histamine  $H_3$  Receptor-A Target for New Drugs», Leurs, R. and Timmerman, H., (Eds.), Elsevier, 1998; Morisset, S. et al., Nature 2000, 408, 860-864). Вказаними показаннями є такі стани, як порушення пізнавальної здатності, розлад сну, психіатричні розлади й інші розлади.

Так, наприклад, було показано, що антагоністи гістамінового  $H_3$ -рецептора мають фармакологічну активність, спрямовану на деякі основні симптоми депресії, включаючи розлади сну (наприклад, порушення сну, утому й летаргію) і порушення пізнавальної здатності (наприклад, порушення пам'яті й

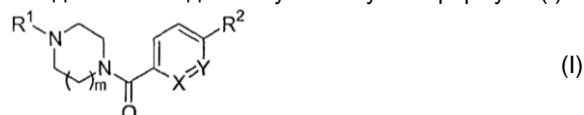


концентрації уваги), описані вище. Див. огляд: Celanire, S. Drug Discovery Today 2005, 10(23/24), 1613-1627; Hancock, A.A. Biochem. Pharmacol. 2006, 71, 1103-1113.

Заміщені діазепанілбензаміди були описані як антагоністи гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора в публікації міжнародної патентної заявки WO 05/040144 (6 травня 2005 р.). Заміщені піридини з антиангіогенними властивостями описані в публікації заявки на патент США 2004/0014744 (22 січня 2004 р.). Заміщені піперазини й діазепани описані як модулятори гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора в публікації міжнародної патентної заявки WO 03/004480 (16 січня 2003 р.). Однак необхідність в одержанні ефективних модуляторів гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора з потрібними фармацевтичними властивостями залишається актуальною.

У цей час виявлено, що деякі піридиламідні похідні мають активність, спрямовану на модуляцію гістидинового H<sub>3</sub>-рецептора. Тому даний винахід належить до загальних і переважних варіантів, які визначені, відповідно, у незалежних і залежних пунктах прикладеної формули винаходу і вводяться в даний опис за допомогою посилання.

В одному зі своїх загальних аспектів даний винахід належить до сполуки наступної формули (I):



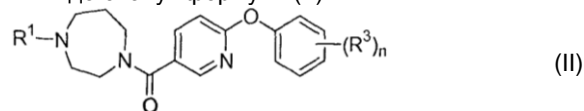
де  
R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл або насичений моноциклічний циклоалкіл;  
m дорівнює 1 або 2;  
X являє собою N або CH;  
Y являє собою N або CR<sup>a</sup>;  
R<sup>a</sup> являє собою -H, -Z-Ar, -CH<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, -CO<sub>2</sub>H або -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;  
де кожний з R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup> незалежно являє собою -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; і  
R<sup>2</sup> являє собою -H або -Z-Ar;  
за умови, що один з X і Y являє собою N, а один з R<sup>a</sup> і R<sup>2</sup> являє собою -Z-Ar;  
де Z являє собою O або S; і

Ar являє собою феніл або моноциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками R<sup>3</sup>;

де кожний із замісників R<sup>3</sup> незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -C<sub>1-4</sub>алкілу, -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілу, -SC<sub>1-4</sub>алкілу, -CN, -CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup> і -NO<sub>2</sub>;

де кожний з R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup> незалежно являє собою -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; або до її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично активного метаболіту.

У деяких своїх варіантах даний винахід належить до сполук формули (II):



де  
R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл або насичений моноциклічний циклоалкіл;

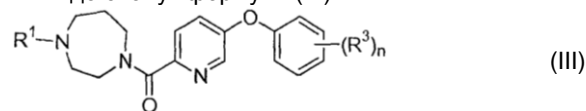
кожний із замісників R<sup>3</sup> незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -C<sub>1-4</sub>алкілу, -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілу, -SC<sub>1-4</sub>алкілу, -CN, -CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup> і -NO<sub>2</sub>;

де кожний з R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup> незалежно являє собою -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; і

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

або до їх фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично активного метаболіту.

У деяких своїх варіантах даний винахід належить до сполук формули (III):



де

R<sup>1</sup> являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл або насичений моноциклічний циклоалкіл;

кожний із замісників R<sup>3</sup> незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -C<sub>1-4</sub>алкілу, -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілу, -SC<sub>1-4</sub>алкілу, -CN, -CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup> і -NO<sub>2</sub>;

де кожний з R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup> незалежно являє собою -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; і

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

або до їх фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично активного метаболіту.

В іншому своєму загальному аспекті даний винахід належить до фармацевтичних композицій, кожна з яких містить (а) ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично активного метаболіту; і (b) фармацевтично прийнятний ексципієнт.

В іншому своєму загальному аспекті даний винахід належить до способу лікування індивідуума, що страждає на захворювання, розлад або патологічний стан, опосередковуваний активністю гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора, або індивідуума, у якого були діагностовані такі захворювання, розлади або патологічні стани, де вказаний спосіб включає введення індивідууму, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично активного метаболіту.

У деяких переважних варіантах способу відповідно до винаходу вказане захворювання, розлад або патологічний стан вибраний з порушень пізнавальної здатності, розладів сну, психіатричних розладів і інших розладів.

В іншому своєму загальному аспекті даний винахід належить до способів одержання сполук формули (I) або формули (II) або їх фармацевтично прийнятних солей.

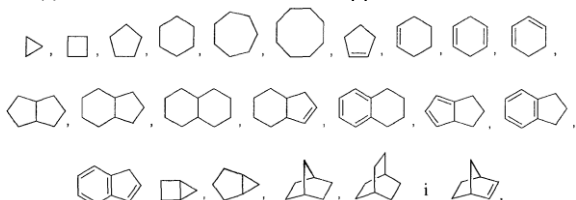
Інші варіанти, ознаки й переваги даного винаходу будуть очевидні з нижченаведеного докладного опису винаходу і його здійснення.

Даний винахід буде більше зрозумілим з нижченаведеного опису, включаючи визначення термінів і нижченаведені приклади. Для стислості, зміст публікацій, включаючи патенти, цитовані в даній заявці, вводиться в даний опис за допомогою посилання.

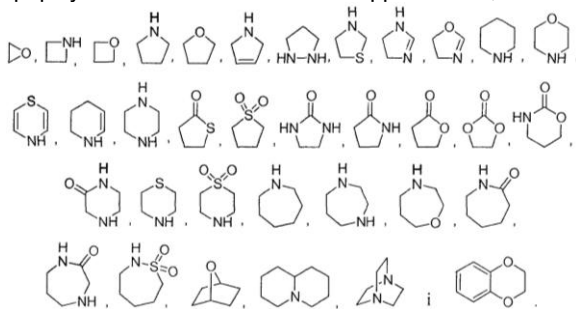
Використовувані тут терміни «який включає», «який містить» і «який складає» вживаються в даному описі в їх прямому необмежувачому змісті.

Термін «алкіл» означає алкільну групу із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 12 атомів вуглецю в ланцюзі. Прикладами алкільних груп є метил (Me, який може також мати структурне позначення /), етил (Et), н-пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл (tBu), пентил, ізопентил, трет-пентил, гексил, ізогексил, і групи, які, як зрозуміло фахівцям в даній галузі і як вказано в даній заявці, розглядаються як еквівалентні будь-якої однієї з перерахованих вище груп.

Термін "циклоалкіл" означає насичений або частково насичений моноциклічний, конденсований поліциклічний або спірополіциклічний карбоцикл, що має від 3 до 12 атомів у кільці карбоциклу. Репрезентативними прикладами циклоалкільних груп є нижченаведені групи у вигляді певним чином зв'язаних фрагментів:

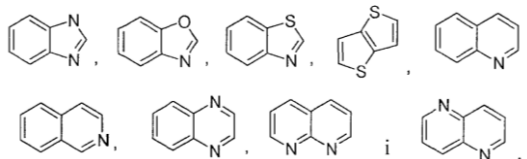
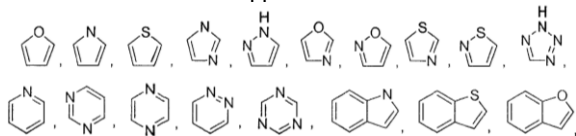


Термін "гетероциклоалкіл" означає моноциклічну або конденсовану, місточкову або спірополіциклічну структуру, яка є насиченою або частково насиченою й має від 3 до 12 атомів у кільці на циклічну структуру, вибраних з атомів вуглецю й 1-3 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки. Циклічна структура може, але необов'язково, містити до двох оксогруп в атома вуглецю або атомів сірки кільця. Репрезентативними прикладами, що мають форму певним чином зв'язаних фрагментів, є:



Термін «гетероарил» означає моноциклічний, конденсований біциклічний або конденсований поліциклічний ароматичний гетероцикл (циклічну структуру, що має атоми в кільці, вибрані з атомів вуглецю й 1-4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню й сірки), що має від 3 до 12 атомів на гетероциклі.

Репрезентативними прикладами гетероарильних груп є нижченаведені приклади у формі певним чином зв'язаних фрагментів:



Для фахівця в даній галузі очевидно, що циклоалкільні, гетероциклоалкільні й гетероарильні групи не обмежуються групами, перерахованими або проілюстрованими вище, і що в обсяг цих визначених термінів можуть також входити й інші вибрані групи.

Термін «галоген» означає хлор, фтор, бром або йод. Термін «галогено» означає групу-замісник хлор, фтор, бром або йод.

Термін «заміщений» означає, що конкретна група або фрагмент має один або декілька замісників. Термін «незаміщений» означає, що конкретна група не має замісників. Термін «необов'язково заміщений» означає, що конкретна група є незаміщеною або заміщена одним або декількома замісниками. Якщо термін «заміщений» використовується для опису структурної системи, то це означає, що заміщення присутнє в будь-якому положенні системи, якщо допускає валентність. У тих випадках, коли точно не вказано, що конкретний фрагмент або група є необов'язково заміщеною або заміщена будь-яким конкретним замісником, то мається на увазі, що такий фрагмент або група є незаміщеною.

Будь-яка наведена тут формула представляє сполуки, які мають структури, описані структурною формулою, а також деякі їхні варіанти або форми. Зокрема, сполуки будь-якої із представлених тут формул можуть мати асиметричні центри, а тому вони існують у різних енантіомерних формах. Всі оптичні ізомери й стереоізомери сполук загальної формули і їхні суміші входять в обсяг даної формули. Таким чином, будь-яка наведена тут формула представляє рацемат, одну або декілька енантіомерних форм, одну або декілька діастереомерних форм, одну або декілька атропізомерних форм і їхні суміші. Крім того, деякі структури можуть бути присутніми у вигляді геометричних ізомерів (тобто цис- і транс-ізомерів), таутомерів або атропізомерів. Крім того, будь-яка наведена тут формула включає гідрати, сольвати й поліморфи таких сполук і їхні суміші.

Будь-яка наведена тут формула також представляє немічені форми, а також мічені ізотопами форми сполук. Мічені ізотопами сполуки мають структури, представлені наведеними тут формулами, за винятком того, що один або декілька атомів замінені вибраним атомом, що має конкретну атомну масу або конкретне масове число. Прикладами ізотопів, які можуть бути включені в сполуки відповідно до винаходу, є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору й хлору, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ , відповідно. Такі мічені ізотопами сполуки можуть бути використані в дослідженнях метаболізму (переважно,  $^{14}\text{C}$ ), у дослідженнях кінетики реакцій (наприклад,  $^2\text{H}$  або  $\text{H}$ ), у способах детектування або візуалізації [таких як позитронно-емісійна томографія (PET) або однофотонна емі-

сійна комп'ютерна томографія (SPECT)], включаючи аналізи на розподіл лікарських засобів або субстратів у тканинах, або для лікування пацієнтів з використанням радіоактивних речовин. Зокрема, для PET- або SPECT-досліджень особливо переважними можуть виявитися  $^{18}\text{F}$ - або  $^{11}\text{C}$ -мічені сполуки. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто  $^2\text{H}$ ), може давати певні терапевтичні ефекти, зумовлені підвищенням метаболічної стабільності, наприклад, збільшенням часу напівжиття *in vivo* або зменшенням необхідної дози. Мічені ізотопами сполуки відповідно до винаходу і їх проліки, в основному, можуть бути отримані шляхом проведення процедур, описаних у схемах або в наведених нижче прикладах і в препаративних прикладах, шляхом заміни не міченого ізотопом реагенту легко доступним реагентом, міченим ізотопом.

В описі будь-якої представлені тут формули вибір певного фрагмента зі списку можливих представників для даної конкретної змінної групи не означає, що такий фрагмент повинен визначати змінну, присутню в іншому положенні. Інакше кажучи, якщо така змінна зустрічається у формулі більше ніж один раз, то вибір представника з даного конкретного списку не залежить від вибору представника для тієї ж самої змінної, присутньої в іншому положенні даної формули.

У переважних варіантах формули (I),  $\text{R}^1$  являє собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, вторбутіл або трет-бутіл. В інших переважних варіантах винаходу  $\text{R}^1$  являє собою метил або ізопропіл. В інших переважних варіантах винаходу  $\text{R}^1$  являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

У переважних варіантах винаходу  $m$  дорівнює 1, в інших переважних варіантах винаходу  $m$  дорівнює 2.

У переважних варіантах винаходу  $\text{X}$  являє собою  $\text{N}$ ,  $\text{Y}$  являє собою  $\text{CR}^a$ , а  $\text{R}^2$  являє собою  $-\text{Z}-\text{Ar}$ . В інших переважних варіантах винаходу  $\text{X}$  являє собою  $\text{CH}$ ,  $\text{Y}$  являє собою  $\text{N}$ , а  $\text{R}^2$  являє собою  $-\text{Z}-\text{Ar}$ . В інших переважних варіантах винаходу  $\text{X}$  являє собою  $\text{N}$ ,  $\text{Y}$  являє собою  $\text{CR}^a$ , а  $\text{R}^2$  являє собою  $-\text{H}$ , де  $\text{R}^a$  являє собою  $-\text{Z}-\text{Ar}$ .

У переважних варіантах винаходу  $\text{R}^a$  являє собою  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CONH}_2$  або  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ . В інших переважних варіантах винаходу  $\text{R}^a$  являє собою  $-\text{H}$ .

У переважних варіантах винаходу  $\text{Z}$  являє собою  $\text{O}$ . В інших переважних варіантах винаходу  $\text{Z}$  являє собою  $\text{S}$ .

У переважних варіантах винаходу  $\text{Ar}$  являє собою фенільну, піролілну, фуранільну, тіофенільну, імідазолільну, піразолільну, оксазолільну, ізоксазолільну, тiazолільну, піридинільну, піримідинільну або піразинільну групу, кожна з яких є незаміщеною або заміщена одним, двома або трьома замісниками  $\text{R}^3$ . В інших переважних варіантах винаходу  $\text{Ar}$  являє собою фенільну групу, що є незаміщеною або заміщена одним, двома або трьома замісниками  $\text{R}^3$ . В інших переважних варіантах винаходу  $\text{Ar}$  являє собою 4-галогенфенільну групу. В інших переважних варіантах винаходу  $\text{Ar}$  являє собою феніл, 3, 4-дихлорфеніл, 4-метилсульфанілфеніл, 3-хлорфеніл, 3-фторфеніл, 3-метилфеніл, 3-ціанфеніл, 4-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 3, 4-дифторфеніл, 2-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 2, 4-дифторфеніл, 3, 5-дихлорфеніл, 2, 5-дифторфеніл, 3, 5-дифторфеніл, 4-метилсульфанілфеніл або 3-піридил.

У переважних варіантах сполук формули (II) і формули (III)  $\text{R}^1$  являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

У деяких переважних варіантах винаходу сполука формули (I) вибрана із групи, яка складається з таких сполук, як

Прикл	Хімічна назва
1	[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон;
2	(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]метанон;
3	(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон;
4	[6-(3-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон;
5	(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-(6-феноксіпіридин-3-іл)метанон;
6	[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон;
7	3-[5-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-ілокси]бензонітрil;
8	[6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон;
9	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанон;
10	[6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
11	3-[5-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)піридин-2-ілокси]бензонітрil;
12	[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;

13	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-феноксипіридин-3-іл)метанон;
14	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанон;
15	[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
16	[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
17	[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
18	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
19	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
20	3-[5-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)піридин-2-ілокси]бензонітріл;
21	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-феноксипіридин-3-іл)метанон;
22	(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
23	[6-(3-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
24	[6-(3-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
25	[6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
26	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
27	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
28	[6-(3,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон;
29	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
30	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
31	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
32	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
33	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанон;
34	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2,5-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
35	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанон;
36	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,5-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
37	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
38	[6-(3-фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
39	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
40	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон;
41	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон;

42	(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон;
43	[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон;
44	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]метанон;
45	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]метанон;
46	[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
47	[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-2-іл]-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
48	[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-2-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
49	[6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
50	[5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
51	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]метанон;
52	(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]метанон;
53	3-(3,4-дихлорфенокси)-6-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-карбонітрил;
54	амід 3-(3,4-дихлорфенокси)-6-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-карбонової кислоти;
55	6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-2-карбонітрил;
56	6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(піридин-3-ілокси)піридин-2-карбонітрил;
57	3-(4-хлор-3-метилфенокси)-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)піридин-2-карбонітрил;
58	6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-карбонітрил;
59	6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-фторфенокси)піридин-2-карбонітрил;
60	6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(3-фторфенокси)піридин-2-карбонітрил;
61	6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(2-фторфенокси)піридин-2-карбонітрил;
62	амід 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-2-карбонової кислоти;
63	амід 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(піридин-3-ілокси)піридин-2-карбонової кислоти;
64	[6-амінометил-5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон;
65	(4-циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-феноксіпіридин-3-іл)метанон;
66	(4-циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанон;
67	(4-циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
68	[5-(4-хлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
69	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл]метанон;
70	[5-(3-хлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;

71	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(3-фторфенокси)піридин-2-іл]метанон;
72	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(2-фторфенокси)піридин-2-іл]метанон;
73	[6-(2-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
74	(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
75	[6-(2-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон;
76	[6-(2-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)метанон;
77	[6-(4-хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)метанон;
78	(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(2-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
79	(4-циклобутилпіперазин-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
80	[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
81	6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-феноксипіридин-2-карбонітрил;
82	6-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-фторфенокси)піридин-2-карбонітрил;
83	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенілсульфаніл)піридин-3-іл]метанон;
84	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(4-фторфенілсульфаніл)піридин-2-іл]метанон;
85	[6-(4-хлорфенілсульфаніл)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
86	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-фенілсульфанілпіридин-3-іл)метанон;
87	(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон;
88	(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон;
89	[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон;
90	(4-етил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
91	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(5-фенілсульфанілпіридин-2-іл)метанон;
92	[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
93	[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізобутилпіперазин-1-іл)метанон;
94	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(5-фенілсульфанілпіридин-2-іл)метанон;
95	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-фенілсульфанілпіридин-3-іл)метанон;
96	[6-(4-хлорфенілсульфаніл)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон;
97	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенілсульфаніл)піридин-3-іл]метанон;
98	(4-етил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон;
99	[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон;
100	(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон;

101	(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон;
102	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-о-толїлоксипіридин-3-іл)метанон;
103	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-м-толїлоксипіридин-3-іл)метанон;
104	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-п-толїлоксипіридин-3-іл)метанон; и
105	(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон;

і їх фармацевтично прийнятні солі.

Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I), переважно, сполук, описаних вище й конкретно проілюстрованих у прикладах, а також способи лікування із застосуванням таких солей. У своєму переважному варіанті даний винахід належить до моногідратів гідрохлориду сполук формули (I).

«Фармацевтично прийнятна сіль» означає сіль вільної кислоти або основи сполуки, що має формулу (I), і являє собою нетоксичну, біологічно толерантну сполуку або сполуку, яка має які-небудь інші біологічні властивості, що підходять для їхнього введення індивідууму. Див. наприклад, 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 і VHCA, Zurich, 2002. Прикладами фармацевтично прийнятних солей є фармакологічно ефективні солі, які можуть контактувати із тканинами пацієнтів і не чинять зайвої токсичної й подразливої дії, або не викликають алергійної відповіді. Сполука формули (I) може мати в достатньому ступені кислотну групу, у достатньому ступені основну групу або функціональні групи обох типів, і, відповідно, може реагувати з різними неорганічними або органічними основами, і неорганічними й органічними кислотами з утворенням фармацевтично прийнятної солі. Прикладами фармацевтично прийнятних солей є сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, монобіфосфати, дигідрофосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, форміати, ізобутирати, капроати, гептаоати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себакати, фумарати, малеати, бутин-1, 4-діоати, гексин-1, 6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксилосульфонати, фенолацетати, фенолпропіонати, фенолбутирати, цитрати, лактати, γ-гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати, нафталін-2-сульфонати й манделати.

Якщо сполука формули (I) містить основну азотвмісну групу, то потрібна фармацевтично прийнятна сіль може бути отримана будь-яким прийнятним методом, відомим фахівцям, наприклад, шляхом обробки вільної основи неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, азотна кислота, борна кислота,

фосфорна кислота й т.п., або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, фенолоцтова кислота, пропіонова кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, ізетіонова кислота, бурштинова кислота, валеріанова кислота, фумарова кислота, маленова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, олеїнова кислота, пальмітинова кислота, лауринова кислота, піранозидилова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота; альфа-оксикислота, така як мигдальна 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, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, будь-яка сумісна суміш кислот, наприклад, кислот, приклади яких наведені вище, і будь-яка інша кислота і їхня суміш, які розглядаються як еквіваленти або прийнятні заміни, очевидні фахівцям в даній галузі.

Якщо сполука формули (I) являє собою кислоту, таку як карбонова кислота або сульфонова кислота, то потрібна фармацевтично прийнятна сіль може бути отримана будь-яким прийнятним методом, наприклад, шляхом обробки вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксид лужного металу, гідроксид лужноземельного металу, будь-яка прийнятна суміш основ, таких як основи, перераховані вище, і будь-яка інша основа і їхня суміш, які розглядаються як еквіваленти або прийнятні заміни, очевидні фахівцям в даній галузі. Репрезентативними прикладами прийнятних солей є солі органічних сполук, наприклад, солі амінокислот, таких як гліцин і аргінін; солі аміаку; карбонати; бікарбонати; солі первинних, вторинних і третинних амінів, і циклічних амінів, таких як бензиламіни, піролідини, піперидин, морфолін і піперазин; і солі неорганічних сполук, такі як солі натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію й літію.

Даний винахід також належить до фармацевтично прийнятних проліків сполук формули (I), і до способів лікування із застосуванням таких фармацевтично прийнятних проліків. Термін «проліки» означає попередник призначуваної сполуки, яка, після її введення індивідууму, утворює сполуку in vivo за допомогою хімічного або фізіологічного

процесу, такого як сольволіз або ферментативне розщеплення, або під дією фізіологічних умов (наприклад, проліки, доведені до фізіологічного рН, перетворюється в сполуку формули (I)). «Фармацевтично прийнятні проліки» являють собою проліки, які є нетоксичними, біологічно толерантними і в інших відношеннях біологічно прийнятними для введення індивідууму. Ілюстративні процедури відбору й одержання прийнятних похідних проліків описані, наприклад, у публікації "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Прикладами проліків є сполуки, які мають амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг із двох або більше (наприклад, із двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків, ковалентно зв'язаних за допомогою амідного або складноефірного зв'язку з вільною аміногрупою, гідроксигрупою або групою карбонової кислоти сполуки формули (I). Прикладами амінокислотних залишків є двадцять природних амінокислот, які звичайно позначаються трибуквеними символами, а також 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляна кислота, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон.

Проліки інших типів можуть бути отримані, наприклад, шляхом одержання похідних вільних карбоксильних груп структур формули (I) у вигляді амідів або алкілових складних ефірів. Прикладами амідів є амід, отримані з аміаку, первинних  $C_{1-6}$  алкіламінів і вторинних ді( $C_{1-6}$  алкіл)амінів. Вторинними амінами є 5- або 6-членні гетероциклоалкільні або гетероарильні циклічні групи. Прикладами амідів є амід, отримані з аміаку, первинних  $C_{1-3}$  алкіламінів і ді( $C_{1-2}$  алкіл)амінів. Прикладами складних ефірів відповідно до винаходу є  $C_{1-7}$  алкіловий,  $C_{5-7}$  циклоалкіловий, феніловий і феніл( $C_{1-6}$  алкіловий) ефіри. Переважними складними ефірами є метилові ефіри. Проліки можуть бути також отримані шляхом модифікації вільних гідроксигруп із використанням таких груп, як гемісукцинати, складні ефіри фосфорної кислоти, диметиламіноацетати й фосфорилоксиметилкарбоніли, відповідно до процедур, описаних в публікації Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115. Проліки можуть бути також отримані з карбаматних похідних гідроксигруп і аміногруп. Проліки можуть бути також отримані з похідних карбонатів, складних ефірів сульфенової кислоти й гідроксилвмісних ефірів сірчаної кислоти. Проліки можуть бути також отримані шляхом модифікації гідроксигруп із одержанням (ацилокси)метилових і (ацилокси)етилових ефірів, де ацильною групою може бути алкіловий ефір, необов'язково заміщений одним або декількома ефірними, аміновими або карбоновими кислотними функціональними групами, або де вказаною ацильною групою є складний ефір амінокислоти, описаний вище. Проліки такого типу можуть бути отримані як описано в публікації J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Вільні аміни можуть бути також модифіковані з одержанням амідів, сульфонамідів або фосфонамідів. Всі ці молекули проліків можуть включати такі функціональні групи як ефір, амін і карбонова кислота.

Даний винахід також належить до фармацевтично активних метаболітів сполук (I), які можуть бути також використані в способах відповідно до винаходу. Термін «фармацевтично активний метаболіт» означає фармакологічно активний продукт метаболізму сполуки (I) або його солі в організмі. Проліки й активні метаболіти сполуки можуть бути визначені рутинними методами, які відомі фахівцям або є доступними в рівні техніки. Див., 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); i 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 й фармацевтично активні метаболіти відповідно до винаходу можуть бути використані як модулятори гістамінового  $H_3$ -рецептора в способах відповідно до винаходу. Вказані сполуки, використовувані як такі модулятори, можуть діяти як антагоністи, агоністи або зворотні агоністи. Сполуки відповідно до винаходу можуть бути використані в способах лікування або попередження патологічних станів, захворювань або розладів за допомогою модуляції гістамінового  $H_3$ -рецептора, такого як рецептор, описаний у даній заявці.

Використовувані тут терміни «лікувати» або «лікування» означають введення сполуки або композиції відповідно до винаходу індивідууму з метою досягнення терапевтичного або профілактичного ефекту за допомогою модуляції активності гістамінового  $H_3$ -рецептора. Термін «лікування» включає реверсію, запобігання, ослаблення й інгібування прогресування захворювання, розладу або стану, або одного або декількох симптомів такого захворювання, розладу або стану, або зниження тяжкості або попередження такого захворювання, розладу або стану або їхні симптоми за допомогою модуляції активності гістамінового  $H_3$ -рецептора. Термін «індивідуум» означає ссавця, який потребує такого лікування, наприклад, людини. «Модуляторами» є інгібітори й активатори, де термін «інгібітори» означає сполуки, які зменшують, попереджують, інактивують, десенсибілізують або інгібують експресію або активність гістамінового  $H_3$ -рецептора, а термін «активатори» означає сполуки, які підвищують, активують, полегшують, сенсibiliзують або стимулюють експресію або активність гістамінового  $H_3$ -рецептора.

Відповідно до цього, даний винахід належить до способів застосування описаних тут сполук для лікування індивідуумів, у яких було діагностоване захворювання, розлад або стан, опосередковуваний активністю гістамінового  $H_3$ -рецептора, такі як порушення пізнавальної здатності, розлад сну, психіатричні розлади й інші розлади, або в індивідуумів, які страждають на вказані захворювання, розлади або стани. Симптоми або хвороби входять в об'єм визначення «патологічні стани, розлади або захворювання».



Порушення пізнавальної здатності включають, наприклад, деменцію, хворобу Альцгеймера (Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1977), порушення пізнавальної функції, легке порушення пізнавальної здатності (пре-деменція), гіперактивність із дефіцитом уваги (ADHD), розлади, асоційовані з дефіцитом уваги, і порушення здатності до навчання й розладу пам'яті (Barnes, J.C. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813). Порушення здатності до навчання й розладу пам'яті включають, наприклад, погіршення здатності до навчання, погіршення пам'яті, вікове зниження пізнавальної здатності й втрату пам'яті. Було показано, що антагоністи  $H_3$  сприяють поліпшенню пам'яті в різних дослідженнях на втрату пам'яті, включаючи тест «підвищення плюс лабіринт», проведений на мишах (Miyazaki, S. et al. Life Sci. 1995, 57(23), 2137-2144), двостадійне випробування на пізнання місця (Orsetti, M. et al. Behav. Brain Res. 2001, 124(2), 235-242), тест на пасивне уникання, проведений на мишах (Miyazaki, S. et al. Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol. 1995, 17(10), 653-658) і тест «радіальний лабіринт», проведений на щурах (Chen, Z. Ada Pharmacol. Sin. 2000, 21(10), 905-910). Крім того, на моделях тварин, використовуваних для вивчення порушення здатності до навчання при розладах з дефіцитом уваги, було виявлено, що дія антагоністів  $H_3$ -рецептора приводить до поліпшення пам'яті в щурів зі спонтанною гіпертензією (Fox, G.B. et al. Behav. Brain Res. 2002, 131(1-2), 151-161).

Розлади сну включають, наприклад, безсоння, порушення сну, нарколепсію (асоційовану або не асоційовану з катаплексією), катаплексію, розлад фізіологічного циклу засинання/пробудження, ідіопатичну сонливість, надмірну сонливість у денний час (EDS), порушення циркадного ритму, утому, летаргію, розлад нормального циркадного ритму в результаті швидкого переміщення між годинними поясами (jet lag) і розлад сну на фазі швидкого руху очей. Утома й/або порушення сну може бути викликано різними причинами, такими як, наприклад, апное в сні, гормональні порушення, асоційовані з перименопаузою, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз (РС), депресія, хіміотерапія або зміни в графіку роботи.

Психіатричними розладами є, наприклад, шизофренія (Schlicker, E. and Marr, I., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996, 353, 290-294), біполярні розлади, манії, депресія (Lamberti, C. et al. Br J Pharmacol. 1998, 123(7), 1331-1336; Perez-Garcia, C. et al. Psychopharmacology 1999, 142(2), 215-220) (див. також публікації Stark, H. et al., Drugs Future 1996, 21(5), 507-520; i Leurs, R. et al., Prog. Drug Res. 1995, 45, 107-165 і цитовані там роботи), обсесивно-компульсивний розлад і посттравматичний стрес.

Іншими розладами є, наприклад, морська хвороба, вертиго (наприклад, вертиго або слабке постуральне вертиго), відчуття шуму, епілепсія (Yokoyama, H. et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 234, 129-133), мігрень, нейрогенне запалення, порушення харчування (Machidori, H. et al., Brain Res. 1992, 590, 180-186), ожиріння, розлади, які викликаються зловживанням різними речовинами, по-

рушення рухової системи (наприклад, синдром втомлених ніг) і очні хвороби (наприклад, дегенерація жовтої плями й пігментоз сітківки).

Зокрема, сполуки відповідно до винаходу, використовувані як модулятори гістамінового  $H_3$ -рецептора, можуть бути застосовані для лікування або попередження депресії, порушення сну, нарколепсії, утоми, летаргії, порушення пізнавальної здатності, порушення пам'яті, втрати пам'яті, порушення здатності до навчання, розладів, асоційованих з дефіцитом уваги, і порушення харчування.

У способах лікування відповідно до винаходу ефективну кількість щонайменше однієї сполуки відповідно до винаходу вводять індивідууму, який страждає на вказані захворювання, розлади або стани, або індивідууму, у якого були діагновані такі захворювання, розлади або стани. Термін «ефективна кількість» означає кількість або дозу, по суті, достатні для досягнення потрібного терапевтичного або профілактичного ефекту в пацієнтів, що потребують лікування вказаного захворювання, розладу або стану.

Ефективні кількості або дози сполук відповідно до винаходу можуть бути обчислені рутинними методами, такими як моделювання, дослідження або клінічні випробування з використанням зростаючих доз, і залежать від відомих факторів, наприклад, від схеми або способу введення або доставки лікарського засобу, фармакокінетики даної сполуки, тяжкості й протікання захворювання, розладу або стану, від терапії, проведеної раніше або одночасно, від стану здоров'я індивідуума й від його сприйнятливості до лікарських засобів, а також від призначення лікаря. Репрезентативною дозою є доза, яка складає приблизно від 0,001 до 200 мг сполуки на кг маси тіла індивідуума на день, переважно, приблизно від 0,05 до 100 мг/кг/день або приблизно від 1 до 35 мг/кг/день, і яка вводиться один раз або декілька разів на день (наприклад, два рази на день (BID), три рази на день (TID), чотири рази на день (QID)). Для людини вагою 70 кг репрезентативною дозою є доза, яка складає приблизно від 0,05 до 7 г/день або приблизно від 0,2 до 2,5 г/день.

Після настання позитивної динаміки протягом даного захворювання, розладу або стану в пацієнта, доза може бути скоректована для проведення профілактичної або підтримуючої терапії. Так, наприклад, доза або частота введення або те й інше, можуть бути знижені залежно від симптомів до рівня, при якому підтримується потрібний терапевтичний або профілактичний ефект. Зовсім очевидно, що якщо спостерігається ослаблення симптомів до відповідного рівня, то таке лікування може бути припинено. Однак після рецидиву симптомів пацієнтам може знадобитися тривале періодичне лікування.

Крім того, для лікування вищевказаних станів сполуки відповідно до винаходу можуть бути використані в комбінації з іншими активними інгредієнтами. У репрезентативному варіанті винаходу додатковими активними інгредієнтами є інгредієнти, які, як відомо або як було виявлено, є ефективними для лікування станів, розладів або захворю-

вань, опосередковуваних активністю гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора, або які мають активність, спрямовану проти іншої мішені, асоційованої з конкретним станом, розладом або захворюванням, наприклад, такі як антагоністи H<sub>1</sub>-рецептора, антагоністи H<sub>2</sub>-рецептори, антагоністи H<sub>3</sub>-рецептори, топірамат (Торатах™) і модулятори нейромедіаторів, такі як інгібітори поглинання серотоніну-норепінефрину, селективні інгібітори поглинання серотоніну (SSRI), інгібітори поглинання норадренергічних сполук, неселективні інгібітори поглинання серотоніну (NSSRI), інгібітори ацетилхолінестерази (такі як тетрагідроаміноакридин, донепезил (Agisep™), ривастигмін або галантамін (Reminyl™)), або модафініл. Така комбінація може служити для підвищення ефективності лікування (наприклад, завдяки включенню в дану комбінацію сполуки, що підсилює активність або ефективність сполуки відповідно до винаходу), ослаблення одного або декількох побічних ефектів або зниження необхідної дози сполуки відповідно до винаходу.

Більш конкретно, сполуки відповідно до винаходу в комбінації з модафінілом можуть бути використані для лікування наркоманії; надмірної сонливості в денний час (EDS); хвороби Альцгеймера; депресії; розладів, асоційованих з дефіцитом уваги; втоми, асоційованої з розсіяним склерозом; стану сп'яніння після анестезії, порушення пізнавальної здатності; шизофренії; спазму, асоційованого із церебральним паралічем; вікового ослаблення пам'яті; ідіопатичної сонливості або розладу нормального циркадного ритму в результаті швидкого переміщення між часовими поясами. У комбінованій терапії, модафініл, переважно, використовується в дозах, які складають приблизно від 20 до 300 мг на дозу.

В іншому варіанті винаходу сполуки відповідно до винаходу в комбінації з топіраматом можуть бути використані для лікування ожиріння. У комбінованій терапії топірамат, переважно використовується в дозах, які складають приблизно від 20 до 400 мг на дозу.

Для складання фармацевтичних композицій відповідно до винаходу сполуки відповідно до винаходу можуть бути використані окремо або в комбінації з одним або декількома іншими активними інгредієнтами. Фармацевтична композиція відповідно до винаходу містить (а) ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних пролінів або фармацевтично активного метаболіту; і (б) фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Термін «фармацевтично прийнятний ексципієнт» означає речовину, яка є нетоксичною, біологічно толерантною і в інших відношеннях біологічно прийнятною для введення індивідууму, наприклад, інертна речовина, яка додається до фармакологічної композиції або як-небудь інакше використовується як середовище, носій або розріджувач для полегшення введення сполуки відповідно до винаходу і яка є сумісною з цією сполукою. Прикладами ексципієнтів є карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри й крохмалі, похідні целюлози, желатин, рослинні олії й поліетиленгліколи.

Форми для доставки фармацевтичних композицій, що містять одну або декілька дозованих одиниць сполук відповідно до винаходу, можуть бути отримані з використанням прийнятних фармацевтичних ексципієнтів і із застосуванням методів змішування сполук, які відомі в цей час або будуть розроблені в майбутньому. Ці композиції можуть бути введені способами відповідно до винаходу перорально, парентерально, ректально, місцево, офтальмічно або шляхом інгаляції.

Препарат може бути отриманий у формі таблеток, капсул, саше, драже, порошків, гранул, пастилок, порошків для розведення, рідких препаратів або супозиторіїв. Вказані композиції переважно становлять для внутрішньовенного уливання, місцевого введення або перорального введення.

Для перорального введення сполуки відповідно до винаходу можуть бути приготовлені у вигляді таблеток або капсул або у вигляді розчину, емульсії або суспензії. Для одержання пероральних композицій ці сполуки можуть бути приготовлені в дозі, що становить, наприклад, приблизно від 0,05 до 100 мг/кг на день, або приблизно від 0,05 до 35 мг/кг на день, або приблизно від 0,1 до 10 мг/кг на день.

Таблетки для перорального введення можуть включати сполуку відповідно до винаходу, змішану з фармацевтично прийнятними ексципієнтами, такими як інертні розріджувачі, дезінтегруючі агенти, зв'язувальні агенти, лубриканти, підсолоджувачі, віддушки, барвники й консерванти. Прийнятними інертними наповнювачами є карбонат натрію й кальцію, фосфат натрію й кальцію, лактоза, крохмаль, цукор, глюкоза, метилцелюлоза, стеарат магнію, маніт, сорбіт і т.п. Репрезентативними рідкими ексципієнтами для перорального введення є етанол, гліцерин, вода й т.п. Прийнятними дезінтегруючими агентами є крохмаль, полівінілпіролідон (ПВП), натрійвмісний гліколят крохмалю, мікрокристалічна целюлоза й альгінова кислота. Зв'язувальними агентами можуть бути крохмаль і желатин. Лубрикантами, якщо вони присутні, можуть бути стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки, якщо це необхідно для відстрочки абсорбції в шлунково-кишковому тракті, можуть бути покриті таким матеріалом, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, або вони можуть бути покриті ентросоліюбильним покриттям.

Капсулами для перорального введення є тверді й м'які желатинові капсули. Для одержання твердих желатинових капсул сполуки відповідно до винаходу можуть бути змішані із твердим, напівтвердим або рідким розріджувачем. М'які желатинові капсули можуть бути отримані шляхом змішування сполуки відповідно до винаходу з водою, маслом, таким як арахісове масло, кунжутна олія або маслинова олія, з вазеліновим маслом, із сумішшю моно- і дигліцеридів, що містять коротколанцюжкові жирні кислоти, з поліетиленгліколем 400 або пропіленгліколем.

Рідини для перорального введення можуть бути приготовлені у вигляді суспензій, розчинів, емульсій або сиропів, або вони можуть бути приготовлені у вигляді сухого продукту для відновлення водою або іншим прийнятним носієм перед їхнім

використанням. Такі рідкі композиції можуть, але необов'язково, містити фармацевтично прийнятні ексципієнти, такі як суспендуючі агенти (наприклад, сорбіт, метилцелюлоза, альгінат натрію, желатин, гідроксietилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель на основі стеарату алюмінію й т.п.); неводні середовища, наприклад, масло (наприклад, мигдальна олія або фракціоноване кокосове масло), пропіленгліколь, етиловий спирт або вода; консерванти (наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксibenзоат або сорбінова кислота); змочувальні агенти, такі як лецитин; і, якщо це необхідно, ароматизатори або барвники.

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути також введені непероральним способом. Так, наприклад, композиції можуть бути приготовлені для ректального введення у вигляді супозиторіїв. Для парентерального введення, включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньочеревинне або підшкірне введення, сполуки відповідно до винаходу можуть бути приготовлені у вигляді стерильних водяних розчинів або суспензій, забуферених до досягнення відповідного pH і ізотонічності, або у вигляді парентерально прийнятного масла. Прийнятними водними середовищами є розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію. Такі композиції можуть бути отримані у вигляді одиничної дозованої форми, такої як ампули або одноразових шприців для ін'єкцій, у вигляді форм для багаторазового введення, таких як посудини, з яких може бути взята відповідна доза, або у вигляді твердої форми або попередньо отриманого концентрату, що може бути використаний з метою одержання препарату для ін'єкцій. Репрезентативні дози для уливання сполук, змішаних з фармацевтичним носієм, можуть становити приблизно від 1 до 1000 мкг/кг/хвилину, де таке

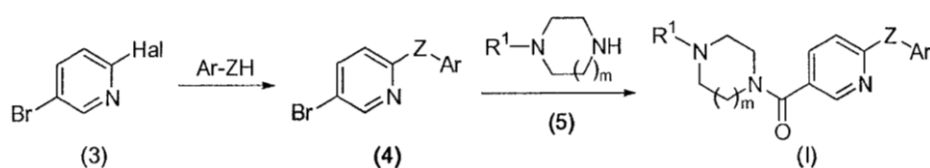
уливання може бути проведене протягом періоду часу від декількох хвилин до декількох днів.

Для місцевого введення сполуки відповідно до винаходу можуть бути змішані з фармацевтичним носієм при концентрації лікарського засобу, що складає приблизно від 0,1% до 10% по відношенню до носія. Іншим способом введення сполук відповідно до винаходу може бути пластир для черешкірної доставки.

Альтернативно, сполуки відповідно до винаходу можуть бути введені способами відповідно до винаходу шляхом інгаляції, наприклад, інтраназально або перорально, наприклад, у вигляді спрею, що також містить прийнятний носій.

Одержання репрезентативних сполук, які можуть бути використані в способах відповідно до винаходу, описано нижче на ілюстративних загальних схемах синтезу й у конкретних прикладах. Фахівцям в даній галузі очевидно, що прийнятні вихідні речовини, використовувані для одержання різних описаних тут сполук, можуть бути вибрані так, щоб в остаточному підсумку потрібні замісники, якщо це бажано, були введені під час проведення даної схеми реакцій з відповідним захистом або без її, з одержанням потрібного продукту. Альтернативно, може виявитися необхідним або бажаним використовувати замість потрібного замісника прийнятну групу, що може бути уведена при проведенні даної схеми реакцій, і яка потім може бути замінена, якщо це необхідно, потрібним замісником. Якщо це не обговорено особливо, то вказані групи-замісники є такими, як вони були визначені вище у формулі (I). Реакції можуть бути проведені при температурі в межах від температури плавлення до температури кипіння розчинника, а переважно, при температурі від 0°C до температури кипіння розчинника.

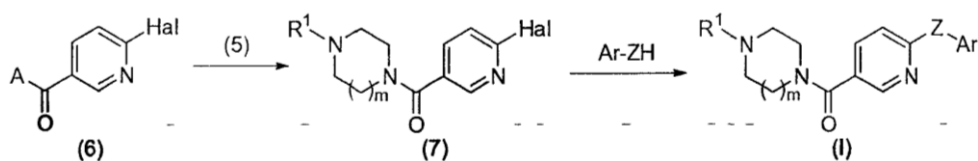
Схема А



На схемі А 3-бромпіридини (3), де Hal являє собою бром, хлор або фтор, є комерційно доступними, або вони можуть бути отримані методами, відомими фахівцям. Заміщення галогену (Hal) здійснюють за допомогою реакції взаємодії з реагентами Ar-ZH у присутності прийнятої основи, такої як  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ , NaH або їх суміші в полярному розчиннику, такому як N, N-диметилформамід (ДМФ), диметиловий ефір етиленгліколю (ДМЕ), N,N-диметилацетамід (ДМА), диметилсульфоксид (ДМСО) або їх суміш, при температурі в межах від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, або за допомогою опромінення в мікрохвильовій печі з одержанням ефірів і тіоефірів (4). Після проведення каталі-

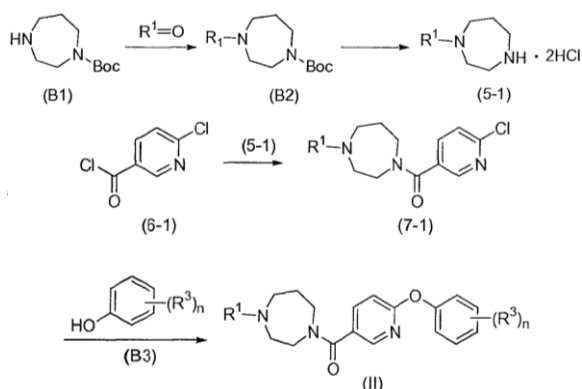
зованої перехідним металом реакції взаємодії бромідів (4) з амінами (5) і СО-еквівалентом, таким як газ СО або  $Mo(CO)_6$ , у присутності прийнятного паладієвого (II) каталізатора й необов'язкових добавок, таких як  $t-BuPHBF_4^+$ , одержують сполуки формули (I), де Y являє собою N, а  $R^2$  являє собою -Z-Ar. Альтернативно, у результаті обміну атома броду сполуки (4) по реакції «галоген-метал» шляхом обробки n-BuLi або t-BuLi і гасіння реакції  $CO_2$ -еквівалентом одержують відповідні карбонової кислоти. Реакція амідного сполучення таких кислот з амінами (5) у присутності агентів сполучення, відомих фахівцям, також дає сполуку формули (I), де Y являє собою N, а  $R^2$  являє собою -Z-Ar.

## Схема В



Реакція амідного сполучення піридинкарбонових кислот (6) (де А являє собою OH) з амінами (5) дає амід (7). Альтернативно, хлорангідриди кислот (6) (де А являє собою Cl) можуть бути піддані реакції взаємодії з амінами (5) у присутності прийнятної основи, такої як  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{iPr}_2\text{NEt}$ , піридин або їх суміші, з утворенням амідів (7). Для фахівця в даній галузі очевидно, що  $\text{R}^1$  може бути замінений прийнятною амінозахисною групою, і потім уведений у синтез на більш пізній стадії. Після заміщення групи Hal, як показано на схемі А, одержують сполуку формули (I), де Y являє собою N, а  $\text{R}^2$  являє собою -Z-Ar.

## Схема В-1



Спосіб одержання сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі проілюстрований на схемі В-1. Спосіб одержання сполуки (II) або її фармацевтично прийнятної солі включає реакцію взаємодії сполуки формули (7-1) зі сполукою формули В3 у присутності щонайменше одного еквівалента першої основи, такої як NaOH, KOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  або  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , у першому органічному розчиннику, такому як ДМФ, ДМА, DME, ДМСО або ацетонітрил або їхня суміш, з утворенням сполуки формули (II). У переважних варіантах винаходу реакційну суміш нагрівають до температури приблизно  $100^\circ\text{C}$ . В іншому переважному варіанті винаходу сполука формули (7-1) являє собою (6-хлорпіридин-3-іл)-(4-циклобутил-[1,4]-діазепан-1-іл)метанон, сполука формули В3 являє собою 4-фторфенол, перша основа являє собою  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (переважно, щонайменше 1,5 еквівалента, а більш переважно, приблизно 2 еквіваленти), перший органічний розчинник являє собою ДМА (переважно, приблизно 0,5-0,75M розчин), а сполука формули (II) являє собою (4-циклобутил-[1,4]-діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон.

Спосіб одержання сполуки формули (II) також включає реакцію взаємодії сполуки формули (5-1) з 6-хлорнікотинілхлоридом у присутності другої

основи, такої як водний NaOH, водний KOH,  $\text{Et}_3\text{N}$  або  $\text{iPr}_2\text{NEt}$ , у другому органічному розчиннику, такому як ДХМ, дихлоретан (ДХЕ), толуол або ізопропілацетат, з утворенням сполуки формули (7-1). В іншому переважному варіанті винаходу сполука формули (5-1) являє собою дигідрохлорид 1-циклобутил-[1,4]-діазепану, друга основа являє собою 1n водний NaOH, другий органічний розчинник являє собою ізопропілацетат, а сполука формули (7-1) являє собою (6-хлорпіридин-3-іл)-(4-циклобутил-[1,4]-діазепан-1-іл)метанон.

Спосіб одержання сполуки формули (II) також включає реакцію взаємодії сполуки формули В2 з прийнятною кислотою, такою як TFA або HCl, у третьому органічному розчиннику, такому як ДХМ, діоксан або MeOH або їхня суміш, з утворенням солі аміну формули (5-1). В іншому переважному варіанті винаходу сполука формули В2 являє собою трет-бутиловий ефір 4-циклобутил-[1,4]-діазепан-1-карбонової кислоти, кислота являє собою HCl, третій органічний розчинник являє собою діоксан, а сполука формули (5-1) являє собою дигідрохлорид 1-циклобутил-[1,4]-діазепану.

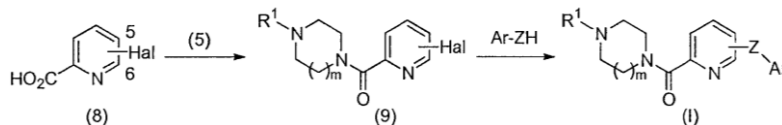
Спосіб одержання сполуки формули (II) також включає реакцію взаємодії трет-бутилгомопіперазин-1-карбоксилату (переважно, приблизно 0,9-1,1 молярних еквівалентів) за допомогою відновного амінування з альдегідом або кетоном формули  $\text{R}^1=\text{O}$  (переважно, приблизно 0,9-1,1 молярних еквівалентів) у присутності щонайменше одного молярного еквівалента відновника, такого як  $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$  або  $\text{NaCNBH}_3$ , у четвертому органічному розчиннику, такому як ДХЕ, ТГФ, EtOAc, етанол або метанол, з утворенням сполуки формули В2. В іншому переважному варіанті винаходу  $\text{R}^1=\text{O}$  являє собою циклобутанон, відновник являє собою  $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$  (переважно, щонайменше 1,1 молярних еквівалентів), четвертий органічний розчинник являє собою дихлоретан (переважно, приблизно 0,2M-0,5M розчин), а сполука формули В2 являє собою трет-бутиловий ефір 4-циклобутил-[1,4]-діазепан-1-карбонової кислоти.

У переважному варіанті винаходу сполуку формули (II) піддають реакції взаємодії з HCl (переважно, приблизно 0,95 еквівалента) у п'ятому органічному розчиннику, такому як етанол, метанол, ізопропанол, EtOAc або суміш етанолу/ $\text{Et}_2\text{O}$ , з одержанням фармацевтично прийнятної солі сполуки формули (II). В іншому переважному варіанті винаходу сполука формули (II) являє собою (4-циклобутил-[1,4]-діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон, п'ятий органічний розчинник являє собою етанол/ $\text{Et}_2\text{O}$  (переважно, суміш у відношенні приблизно 1:1), а фарма-

цвітчасто прийнятна сіль формули (II) являє собою моногідрат гідрохлориду (4-циклобутил-

[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону.

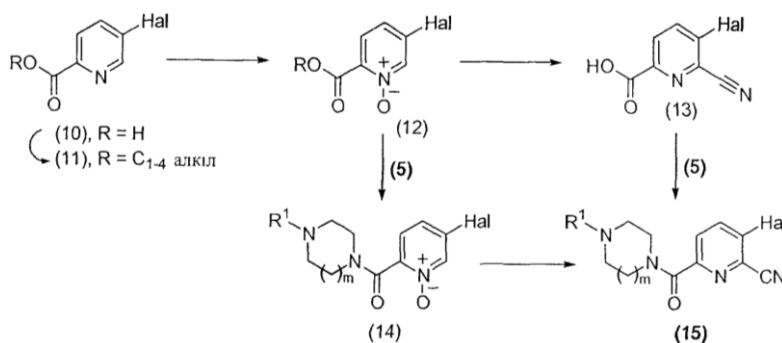
#### Схема С



На схемі С піридини (8), де галогеновий замісник присутній в 5- або 6-положенні піридину, піддають реакції сполучення з амінами (5) загальними методами проведення реакцій сполучення з утворенням амідів (9). Заміну галогенового замісника групою -Z-Ar здійснюють за допомогою 1) реакції заміщення реагентами Ar-ZH в основних умовах, описаних на схемі А; або 2) реакції сполу-

чення Ульмана в присутності прийнятного мідного (I) каталізатора, такого як CuI, у розчиннику, такому як ДМФ, ДМСО, гексаметилфосфорамід (НМРА) або їхня суміш, з одержанням сполук формули (I), де Y являє собою CR<sup>a</sup>, R<sup>a</sup> являє собою -Z-Ar, і R<sup>2</sup> являє собою -H, або сполук формули (I), де Y являє собою CH, а R<sup>2</sup> являє собою -Z-Ar.

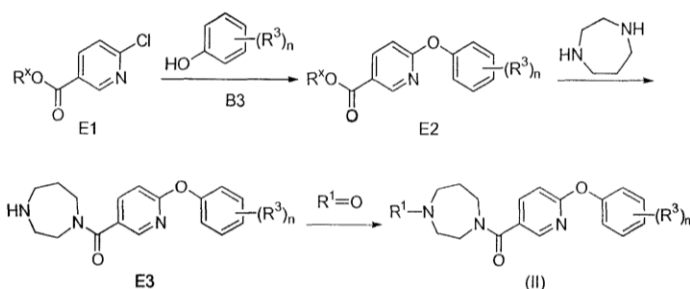
#### Схема D



Сполуки формули (I), де X являє собою N, Y являє собою CR<sup>a</sup>, R<sup>a</sup> являє собою -CN, а R<sup>2</sup> являє собою -Z-Ar, можуть бути отримані із ціаноамідів (15), отриманих як показано на схемі D. Піридин-2-карбонові кислоти (10) перетворюють в N-оксидні аналоги (12) за допомогою взаємодії з комплексом «сечовина-пероксид водню» і ангідридом трифтороцтової кислоти. Введення ціано-замісника здійснюють за допомогою реакції взаємодії із триметилсилілціанідом (TMSCN) і диметилкарбамілхлоридом з одержанням нітрилових кислот (13). Альтернативно, кислоти (10) можуть бути етерифіковані відомими методами з одержанням складних ефірів (11), які можуть бути перетворені в складні ефіри N-оксидів (12). Після проведення реакції взаємодії з TMSCN і диметилкарбамілхлоридом для введення ціаногрупи здійснюють гідроліз складноефірної групи з одержан-

ням кислот (13). Кислоти (13) перетворюють у ноаміди (15) за допомогою реакції амідного сполучення з амінами (5) як описано на схемі А. Альтернативно, N-оксиди (12), де R являє собою H, можуть бути піддані прямій реакції сполучення з амінами (5) із застосуванням методів амідного сполучення, описаних на схемі А. Амідні N-оксиди (14) піддають реакції взаємодії з TMSCN і диметилкарбамілхлоридом, з одержанням відповідних ціаноамідів (15). Після взаємодії амідів (15) за допомогою реакції заміщення або відповідно до протоколу проведення реакції сполучення Ульмана, описаних на схемах А і С, одержують сполуку формули (I), де X являє собою N, Y являє собою CR<sup>a</sup>, R<sup>a</sup> являє собою -CN<sup>a</sup>, а R<sup>2</sup> являє собою -Z-Ar. Нітрили (15) відновлюють до відповідних амінометиллових аналогів або гідролізують з утворенням амідів (дані не приводяться).

#### Схема E



Спосіб одержання сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі також проілюстрований на схемі Е. Спосіб одержання сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі включає проведення реакції взаємодії сполуки формули Е3 (переважно, приблизно 1 еквівалент) за допомогою відновного амінування зі сполукою формули  $R^1=O$  (переважно, щонайменше 1 еквівалента, а більш переважно, приблизно 1,2 еквівалента) у присутності прийнятного відновника, такого як  $NaB(OAc)_3H$  або  $NaCNBH_3$  (переважно, щонайменше 1 еквівалент, а більш переважно, приблизно 1,5 еквівалента), у шостому органічному розчиннику, такому як ДХЕ, ТГФ, EtOAc, етанол або метанол, при температурі приблизно від 0°C до 40°C з утворенням сполуки формули (II). В іншому переважному варіанті винаходу сполука формули Е3 являє собою (1,4-діазепан-1-іл)-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)метанон,  $R^1=O$  являє собою циклобутанон, відновник являє собою  $NaB(OAc)_3H$ , шостий органічний розчинник являє собою EtOAc, а сполука формули (II) являє собою 4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон.

Спосіб одержання сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі також включає реакцію взаємодії сполуки формули Е2 (переважно, щонайменше 1 еквівалент) з гомопіперазином (переважно, щонайменше 1 еквівалентом, а більш переважно, приблизно 2,4 еквівалента), у присутності металорганічного реагенту, такого як алкіловий реактив Грін'єра або алкіллітійовий реактив (переважно, щонайменше 1 еквівалент, а більш переважно, приблизно 1,5 еквівалента), в апротонному органічному розчиннику при температурі приблизно 0°C-30°C, з утворенням сполуки формули Е3. Прикладами прийнятних металорганічних реагентів є  $R^yMgBr$ ,  $R^yMgCl$  або  $R^yLi$ , де  $R^y$  являє собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл або гексил. Принятними апротонними органічними розчинниками є ТГФ,  $Et_2O$ , MTBE або 2-метил-ТГФ. У переважному варіанті винаходу сполука формули Е2 являє собою етил 6-(4-фторфенокси)нікотинат, металорганічний реагент являє собою гексилітій, апротонний органічний розчинник являє собою ТГФ, а сполука формули Е3 являє собою [1,4]діазепан-1-іл-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон.

Спосіб одержання сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі також включає реакцію взаємодії сполуки формули Е1, де  $R^x$  являє собою метил або етил (переважно, щонайменше 1 еквівалент), зі сполукою формули В3 (переважно, щонайменше 1,1 еквівалента) у присутності основи (такої як  $Cs_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ , NaOH або KOH, або т.п.) (переважно, щонайменше 1,1 еквівалента), у полярному апротонному органічному розчиннику при температурі приблизно від кімнатної температури до 80°C з утворенням сполуки формули Е2. Принятними полярними апротонними органічними розчинниками є ДМФ, ДМА, ДМСО або ацетонітрил. В іншому переважному варіанті винаходу сполука формули Е1 являє собою етил 6-хлорнікотинат, сполука формули В3 являє собою

4-фторфенол, основа являє собою  $Cs_2CO_3$ , полярний апротонний органічний розчинник являє собою ДМФ, а сполука формули Е2 являє собою етил 6-(4-фторфенокси)нікотинат.

Спосіб одержання сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі також включає а) розведення розчину сполуки формули (II) в EtOAc етанолом; і б) обробку отриманого розчину концентрованою водною HCl (0,95 еквівалента) з одержанням гідрохлоридної солі сполуки формули (II). При цьому, переважно, утворюється моногідрат гідрохлориду сполуки формули (II). Переважно, розчин сполуки формули (II) в EtOAc одержують за допомогою реакції взаємодії сполуки формули Е3 зі сполукою формули  $R^1=O$ . У переважному варіанті винаходу сполука формули (II) являє собою (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон. У переважному варіанті винаходу фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (II) являє собою моногідрат гідрохлориду (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону.

Для фахівця в даній галузі очевидно, що деякі хімічні перетворення, описані вище, можуть бути здійснені не в тому порядку, що був описаний у вищенаведених схемах.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені в їхні відповідні солі методами, відомими фахівцям. Так, наприклад, аміни формули (I) можуть бути оброблені трифтороцтовою кислотою (TFA), HCl або лимонною кислотою в розчиннику, такому як діетиловий ефір ( $Et_2O$ ), дихлорметан (ДХМ), тетрагідрофуран (ТГФ) або метанол (MeOH), з одержанням відповідних сольових форм.

Сполуки, утворені в результаті реакцій, проведених відповідно до вищеописаних схем, можуть бути отримані у формі окремих енантіомерів, діастереомерів або регіоізомерів за допомогою енантіо-, діастерео- або регіоспецифічного синтезу, або шляхом розділення. Альтернативно, сполуки, отримані як описано у вищенаведених схемах, можуть існувати у формі рацемічних (1:1) або не рацемічних (в інших, не 1:1, відношеннях) сумішей або у формі сумішей діастереомерів або регіоізомерів. При одержанні рацемічних і нерацемічних сумішей енантіомерів, окремі енантіомери можуть бути виділені стандартними методами розділення, відомими фахівцям, такими як хіральна хроматографія, перекристалізація, утворення діастереомерних солей, модифікація з утворенням діастереомерних аддуктів, біотрансформація або ферментативне перетворення. При одержанні регіоізомерних або діастереомерних сумішей окремі ізомери можуть бути розділені стандартними методами, такими як хроматографія або кристалізація.

Для більш докладного опису винаходу й різних переважних варіантів його здійснення приводяться нижченаведені приклади.

#### ПРИКЛАДИ

##### Хімічний метод:

Для одержання сполук, описаних у нижченаведених прикладах, можуть бути застосовані, як-

що це не обговорено особливо, загальні експериментальні методи.

Якщо розчини або суміші є «концентрованими», то це означає, що вони були концентровані при зниженому тиску на роторному випарнику. Якщо це не обговорено особливо, то реакційні розчини перемішували при кімнатній температурі (к.т.) в атмосфері газу  $N_2$ .

Колонкову флеш-хроматографію з нормальною фазою (КФХ) звичайно здійснюють, якщо це не обговорено особливо, на колонках із силікагелем RediSep® з використанням 2M  $NH_3$  в MeOH/ДХМ як елюента.

Препаративну обернено-фазову вискоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) звичайно проводять на пристрої Gilson® з YMC-Pack ODS-A, 5 мкм, на колонці 75×30 мм, при швидкості потоку 25 мл/хв із детектуванням на 220 і 254 нм у градієнті 15%-99% ацетонітрил/(вода/0,05% TFA) (у кислотних умовах) або в градієнті ацетонітрил/(вода/20 м  $NH_4OH$ ) (в основних умовах).

Аналітичну обернено-фазову ВЕРХ (метод В) здійснюють із використанням системи Hewlett Packard з Zorbax Eclipse XBD-C8, 5 мм, на колонці 4,6×150 мм, і градієнт 1%-99% ацетонітрилу/вода протягом 8,0 хвилин.

Аналітичну обернено-фазову ВЕРХ (метод С) здійснюють із використанням системи Hewlett-Packard HP 1100, оснащений Zorbax Eclipse XDB-C<sub>18</sub>, 1,8 мкм; на колонці 4,6×50 мм, при швидкості потоку 2 мл/хв із детектуванням на 220 і 250 нм. Рухомою фазою є розчинник А: 0,1% TFA/вода; розчинник В: 0,1% TFA/ацетонітрил. Градієнт: 0 хв (А:В, 75:25); 1,0 хв (А:В, 75:25); 2,0 хв (А:В, 5:95).

Солі трифтороцтової кислоти були отримані шляхом очищення неочищеного реакційного продукту, проведеного за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ.

Для одержання даних характеристики, описаних у нижченаведених прикладах, використовували наступні протоколи аналізів, якщо це не обговорено особливо.

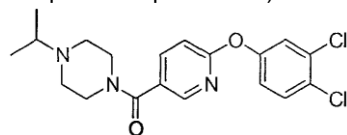
Мас-спектри одержували на системі Agilent series 1100 MSD з іонізацією електророзпиленням (ESI) у режимі детектування позитивних або негативних іонів, як вказано в описі спектрів. Обчислені маси відповідають точній масі.

ЯМР-спектри були отримані на спектрометрі Bruker моделі DPX400 (400 МГц), DPX500 (500 МГц), DRX600 (600 МГц). Дані  $^1H$ -ЯМР являють собою хімічне зрушення в м. ч. убік більш слабого поля стосовно стандарту тетраметилсилану (мультиплетність, константа взаємодії J у Гц, інтегральна інтенсивність).

Хімічні назви були дані з використанням ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA).

#### Приклад 1

[6-(3,4-Дихлорфенокси)піридин-3-іл]-[4-ізопропілпіперазин-1-іл]метанон



#### Стадія А.

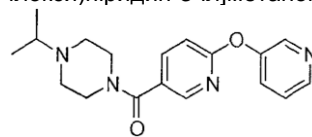
5-Бром-2-(3,4-дихлорфенокси)піридин. До розчину 2, 5-дибромпіридину (2,412 г, 10,18 ммоль) у ДМФ (50 мл) додавали  $K_2CO_3$  (5,22 г, 37,8 ммоль) і 3, 4-дихлорфенол (2,66 г, 16,3 ммоль). Суміш нагрівали при 90°C протягом 18 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури (к.т.). Після цього додавали воду й суміш екстрагували ДХМ. Після очищення колонковою флеш-хроматографією (КФХ) одержували потрібний продукт (3,23 г, 100%).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 8,21 (дд, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,3, 3,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H).

Стадія В. До розчину 5-бром-2-(3,4-дихлорфенокси)піридину (0,303 г, 0,949 ммоль) у ТГФ (4 мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU; 0,30 мл, 2,0 ммоль), циклопропілпіперазин (0,30 мл, 2,4 ммоль), транс-ди-м-ацетатобіс-[2-(ди-о-толілфосфіно)бензил]дипаладій (II) (катализатор Ермана; 36,7 мг, 0,039 ммоль),  $t-BuPnBF_4^+$  (17,4 мг, 0,060 ммоль) і  $Mo(CO)_6$  (301 мг, 1,14 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі протягом 6 хвилин при 125°C, охолоджували до кімнатної температури, а потім концентрували. Після очищення колонковою флеш-хроматографією (КФХ) одержували потрібний продукт (284 мг, 76%). МС (ESI): маса для  $C_{19}H_{21}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 393,10; m/z знайдено: 394,7  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,24 (дд, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 3,90-3,40 (ушир.м, 4H), 2,74 (гекс, J=6,8 Гц, 1H), 2,64-2,43 (ушир.м, 4H), 1,04 (д, J=7,1 Гц, 6H).

Сполуки в прикладах 2-42 одержували відповідно до процедур, аналогічних процедурам, описаних у прикладі 1.

#### Приклад 2

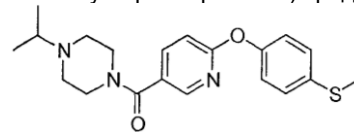
(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{18}H_{22}N_4O_2$ , обчислено: 326,17; m/z знайдено: 327,7  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,53 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,50 (дд, J=4,9, 1,1 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,2, 2,5 Гц, 1H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,37 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,90-3,36 (м, 4H), 2,75 (гекс, J=6,8 Гц, 1H), 2,66-2,39 (м, 4H), 1,06 (д, J=6,0 Гц, 6H).

#### Приклад 3

(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон

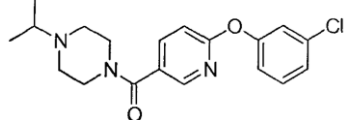


МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{25}N_3O_2S$ , обчислено: 371,17; m/z знайдено: 372,7  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,27 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,10 (д, J=9,0 Гц,

2H), 6,97 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,87-3,41 (м, 4H), 2,75 (h, J=6,6 Гц, 1H), 2,63-2,42 (м, 7H), 1,06 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Приклад 4

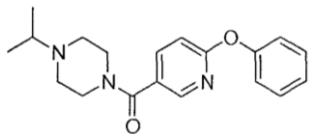
[6-(3-Хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{19}H_{22}ClN_3O_2$ , обчислено: 359,14;  $m/z$  знайдено: 360,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,26 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,18 (дд, J=2,2, 2,2 Гц, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,87-3,38 (м, 4H), 2,74 (гекс, J=6,5 Гц, 1H), 2,65-2,41 (м, 4H), 1,05 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Приклад 5

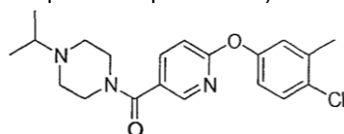
(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)-(6-феноксипіридин-3-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{19}H_{23}N_3O_2$ , обчислено: 325,18;  $m/z$  знайдено: 326,7  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,18-7,14 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,86-3,40 (м, 4H), 2,75 (гекс, J=6,6 Гц, 1H), 2,66-2,41 (м, 4H), 1,06 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Приклад 6

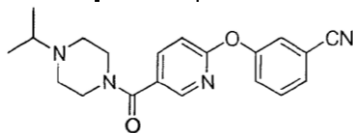
[6-(4-Хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{24}ClN_3O_2$ , обчислено: 373,16;  $m/z$  знайдено: 374,7  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,2, 2,7 Гц, 1H), 3,87-3,41 (м, 4H), 2,75 (гекс, J=6,3 Гц, 1H), 2,65-2,43 (м, 4H), 1,06 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Приклад 7

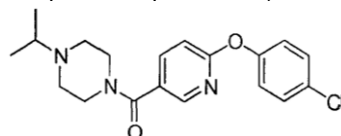
3-[5-(4-Ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-ілокси]бензонітрил



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{22}N_4O_2$ , обчислено: 350,17;  $m/z$  знайдено: 351,7  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,24 (дд, J=2,2, 0,8 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,2, 2,5 Гц, 1H), 7,55-7,53 (м, 2H), 7,50-7,49 (м, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,05 (дд, J=8,2, 0,5 Гц, 1H), 3,87-3,41 (м, 4H), 2,76 (гекс, J=6,9 Гц, 1H), 2,68-2,44 (м, 4H), 1,06 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Приклад 8

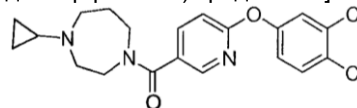
[6-(4-Хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{19}H_{22}ClN_3O_2$ , обчислено: 359,14;  $m/z$  знайдено: 360,7  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,25 (дд, J=2,5, 1,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,13-7,09 (м, 2H), 6,99 (дд, J=8,8, 0,5 Гц, 1H), 3,85-3,41 (м, 4H), 2,75 (гекс, J=6,3 Гц, 1H), 2,65-2,43 (м, 4H), 1,06 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Приклад 9

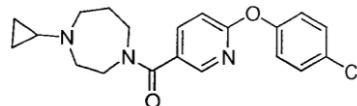
(4-Циклопропіл-піперазин-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 405,10;  $m/z$  знайдено: 406,7  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,22 (ушир.с, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,98 (ушир.д, J=8,5 Гц, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,52-3,44 (м, 3H), 3,43-3,38 (м, 1H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,89-2,72 (м, 3H), 1,98-1,71 (м, 3H), 0,52-0,33 (м, 4H).

Приклад 10

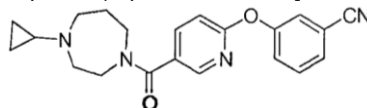
[6-(4-Хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопропіл-піперазин-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$ , обчислено: 371,14;  $m/z$  знайдено: 372,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,23 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,53-3,45 (м, 2H), 2,98-2,93 (м, 1H), 2,88-2,75 (м, 3H), 1,97-1,75 (м, 3H), 0,52-0,34 (м, 4H).

Приклад 11

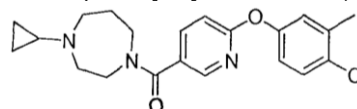
3-[5-(4-Циклопропіл-піперазин-1-карбоніл)піридин-2-ілокси]бензонітрил



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{22}N_4O_2$ , обчислено: 362,17;  $m/z$  знайдено: 363,7  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,23 (ушир.с, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,50 (ушир.с, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,79-3,74 (м, 2H), 3,55-3,49 (м, 2H), 3,00-2,95 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 3H), 2,00-1,79 (м, 3H), 0,54-0,36 (м, 4H).

Приклад 12

[6-(4-Хлор-3-метилфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопропіл-піперазин-1-іл)метанон

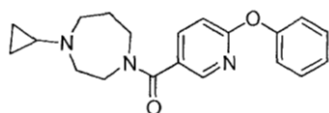




МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$ , обчислено: 385,16;  $m/z$  знайдено: 386,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,25 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,38 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,04 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 6,99-6,92 (м, 2H), 3,78-3,72 (м, 2H), 3,56-3,47 (м, 2H), 3,00-2,94 (м, 1H), 2,89-2,76 (м, 3H), 1,99-1,76 (м, 3H), 0,53-0,35 (м, 4H).

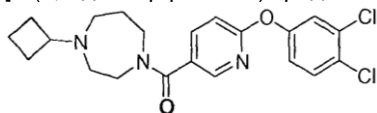
#### Приклад 13

(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-феноксипіридин-3-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{23}N_3O_2$ , обчислено: 337,18;  $m/z$  знайдено: 338,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,23 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 6,95 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,78-3,73 (м, 2H), 3,56-3,48 (м, 2H), 3,00-2,94 (м, 1H), 2,89-2,76 (м, 3H), 1,99-1,76 (м, 3H), 0,53-0,35 (м, 4H).

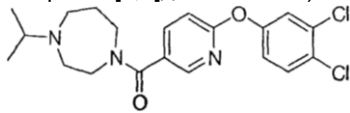
Приклад 14 (4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфеноксипіридин-3-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 419,12;  $m/z$  знайдено: 420,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,23 (ушир.с, 1H), 7,82 (дд,  $J=8,3$ , 2,3 Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,29 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,03 (дд,  $J=8,6$ , 2,3 Гц, 1H), 6,99 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,80-3,73 (м, 2H), 3,57-3,48 (м, 2H), 2,96-2,81 (м, 1H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,53-2,41 (м, 3H), 2,10-1,91 (м, 3H), 1,89-1,65 (м, 5H).

#### Приклад 15

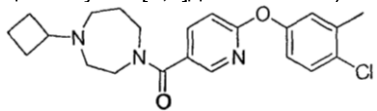
[6-(3,4-дихлорфеноксипіридин-3-іл)-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 407,12;  $m/z$  знайдено: 408,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,24 (ушир.с, 1H), 7,82 (дд,  $J=8,3$ , 2,5 Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,29 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,03 (дд,  $J=8,3$ , 1,3 Гц, 1H), 6,99 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,78-3,72 (м, 2H), 3,51-3,45 (м, 2H), 2,99-2,84 (м, 1H), 2,82-2,76 (м, 1H), 2,71-2,58 (м, 3H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,06-0,94 (м, 6H).

#### Приклад 16

[6-(4-Хлор-3-метилфеноксипіридин-3-іл)-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон

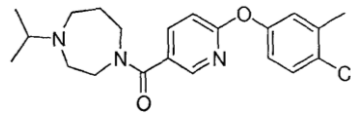


МС (ESI): маса для  $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$ , обчислено: 399,17;  $m/z$  знайдено: 400,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,23 (ушир.с, 1H), 7,78 (дд,  $J=8,0$ , 2,5 Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,01 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 6,96-6,89 (м, 2H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,56-3,46 (м, 2H), 2,93-2,79 (м, 1H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,52-2,39

(м, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,09-1,90 (м, 3H), 1,88-1,54 (м, 5H).

#### Приклад 17

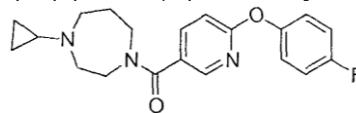
[6-(4-Хлор-3-метилфеноксипіридин-3-іл)-(4-ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$ , обчислено: 387,90;  $m/z$  знайдено: 388,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,24 (ушир.с, 1H), 7,79 (дд,  $J=8,6$ , 2,3 Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,03 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 6,97-6,90 (м, 2H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,53-3,45 (м, 2H), 2,99-2,83 (м, 1H), 2,83-2,74 (м, 1H), 2,71-2,57 (м, 3H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,07-0,93 (м, 6H).

#### Приклад 18

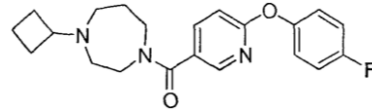
(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфеноксипіридин-3-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{22}FN_3O_2$ , обчислено: 355,17;  $m/z$  знайдено: 356,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,23 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 4H), 6,94 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,77-3,70 (м, 2H), 3,54-3,39 (м, 2H), 2,99-2,93 (м, 1H), 2,88-2,73 (м, 3H), 1,98-1,73 (м, 3H), 0,53-0,31 (м, 4H).

#### Приклад 19

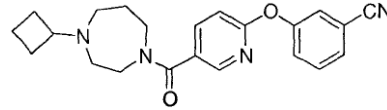
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфеноксипіридин-3-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}FN_3O_2$ , обчислено: 369,19;  $m/z$  знайдено: 370,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,23 (ушир.с, 1H), 7,79 (дд,  $J=8,6$ , 2,8 Гц, 1H), 7,13-7,08 (м, 4H), 6,95 (дд,  $J=8,1$ , 0,5 Гц, 1H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,58-3,46 (м, 2H), 2,96-2,78 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,53-2,39 (м, 3H), 0,21-1,54 (м, 8H).

#### Приклад 20

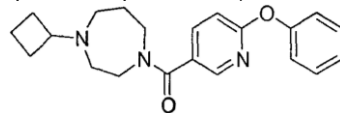
3-[5-(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)піридин-2-ілокси]бензонітрил



МС (ESI): маса для  $C_{22}H_{24}N_4O_2$ , обчислено: 376,19;  $m/z$  знайдено: 377,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,22 (ушир.с, 1H), 7,84 (дд,  $J=8,6$ , 2,8 Гц, 1H), 7,56-7,46 (м, 3H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,03 (дд,  $J=8,3$ , 0,5 Гц, 1H), 3,82-3,71 (м, 2H), 3,60-3,45 (м, 2H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,54-2,39 (м, 3H), 2,12-1,52 (м, 8H).

#### Приклад 21

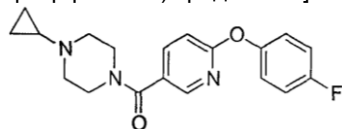
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-феноксипіридин-3-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{25}N_3O_2$ , обчислено: 351,19;  $m/z$  знайдено: 352,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,25 (ушир.с, 1H), 7,78 (дд,  $J=8,8$ , 2,5 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,17-7,13 (м, 2H), 6,93 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,58-3,47 (м, 2H), 2,94-2,79 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,54-2,39 (м, 3H), 2,12-1,92 (м, 3H), 1,89-1,55 (м, 5H).

## Приклад 22

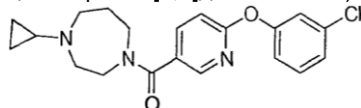
(4-Циклопропілпіперазин-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{19}H_{20}FN_3O_2$ , обчислено: 341,15;  $m/z$  знайдено: 342,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,24 (дд,  $J=2,3$ , 0,5 Гц, 1H), 7,81 (дд,  $J=8,6$ , 2,5 Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 4H), 6,96 (дд,  $J=8,3$ , 0,8 Гц, 1H), 3,84-3,33 (м, 4H), 2,76-2,49 (м, 4H), 1,70-1,61 (м, 4H), 0,54-0,37 (м, 4H).

## Приклад 23

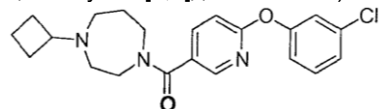
[6-(3-Хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$ , обчислено: 371,14;  $m/z$  знайдено: 372,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,25 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,19-7,16 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,53-3,47 (м, 2H), 2,98-2,93 (м, 1H), 2,88-2,76 (м, 3H), 1,97-1,76 (м, 3H), 0,52-0,34 (м, 4H).

## Приклад 24

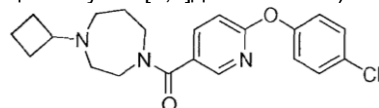
[6-(3-Хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{21}ClN_3O_2$ , обчислено: 385,16;  $m/z$  знайдено: 386,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,25 (ушир.с, 1H), 7,81 (дд,  $J=8,2$ , 2,2 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 7,19-7,16 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 6,97 (дд,  $J=8,5$ , 0,8 Гц, 1H), 3,81-3,72 (м, 2H), 3,58-3,47 (м, 2H), 2,97-2,80 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,55-2,40 (м, 3H), 2,11-1,93 (м, 3H), 1,90-1,55 (м, 5H).

## Приклад 25

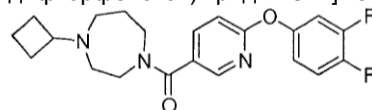
[6-(4-Хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{21}ClN_3O_2$ , обчислено: 385,16;  $m/z$  знайдено: 386,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,23 (с, 1H), 7,80 (дд,  $J=8,5$ , 2,7 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 2H), 6,96 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,79-3,72 (м, 2H), 3,57-3,47 (м, 2H), 2,95-2,79 (м, 1H), 2,65-2,58 (м, 1H), 2,53-2,39 (м, 3H), 2,09-1,92 (м, 3H), 1,88-1,56 (м, 5H).

## Приклад 26

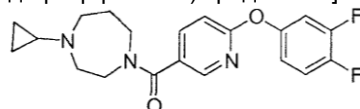
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{23}F_2N_3O_2$ , обчислено: 387,18;  $m/z$  знайдено: 388,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,23 (с, 1H), 7,81 (дд,  $J=8,8$ , 2,5 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,05-6,96 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 1H), 3,80-3,73 (м, 2H), 3,57-3,48 (м, 2H), 2,95-2,79 (м, 1H), 2,66-2,59 (м, 1H), 2,54-2,40 (м, 3H), 2,11-1,92 (м, 3H), 1,89-1,60 (м, 5H).

## Приклад 27

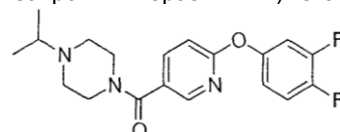
(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{21}F_2N_3O_2$ , обчислено: 373,16;  $m/z$  знайдено: 374,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,23 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,84-7,77 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,06-6,95 (м, 2H), 6,93-6,87 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 2H), 3,54-3,45 (м, 2H), 2,99-2,92 (м, 1H), 2,89-2,76 (м, 3H), 1,98-1,75 (м, 3H), 0,53-0,33 (м, 4H).

## Приклад 28

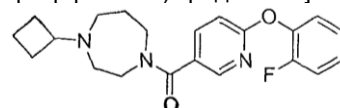
[6-(3,4-Дифторфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропіл піперазин-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{19}H_{21}F_2N_3O_2$ , обчислено: 361,16;  $m/z$  знайдено: 362,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,24 (дд,  $J=2,5$ , 1,0 Гц, 1H), 7,83 (дд,  $J=8,3$ , 2,3 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,06-6,97 (м, 2H), 6,92-6,87 (м, 1H), 3,88-3,36 (м, 4H), 2,74 (гекс,  $J=6,8$  Гц, 1H), 2,66-2,42 (м, 4H), 1,05 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H).

## Приклад 29

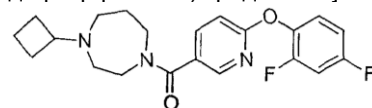
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}FN_3O_2$ , обчислено: 369,19;  $m/z$  знайдено: 370,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,20 (ушир.с, 1H), 7,81 (дд,  $J=8,6$ , 2,0 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 5H), 7,02 (дд,  $J=8,3$ , 1,0 Гц, 1H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,59-3,46 (м, 2H), 2,96-2,78 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,54-2,39 (м, 3H), 2,11-1,91 (м, 3H), 1,90-1,55 (м, 5H).

## Приклад 30

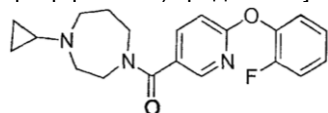
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{23}F_2N_3O_2$ , обчислено: 387,18;  $m/z$  знайдено: 388,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,18 (ушир.с, 1H), 7,81 (дд,  $J=8,8$ , 2,5 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,03 (дд,  $J=8,5$ , 0,8 Гц, 1H), 6,99-6,89 (м, 2H), 3,80-3,72 (м, 2H), 3,56-3,47 (м, 2H), 2,94-2,79 (м, 1H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,53-2,40 (м, 3H), 2,10-1,92 (м, 3H), 1,92-1,56 (м, 5H).

#### Приклад 31

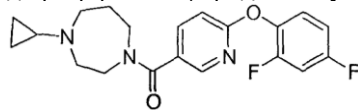
(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{22}FN_3O_2$ , обчислено: 355,17;  $m/z$  знайдено: 356,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,20 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,26-7,1 (м, 5H), 7,03 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,78-3,69 (м, 2H), 3,55-3,45 (м, 2H), 2,98-2,91 (м, 1H), 2,88-2,75 (м, 3H), 1,97-1,75 (м, 3H), 0,53-0,33 (м, 4H).

#### Приклад 32

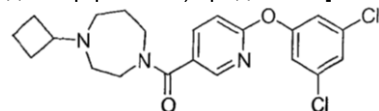
(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2,4-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{21}F_2N_3O_2$ , обчислено: 373,16;  $m/z$  знайдено: 374,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,18 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,03 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,00-6,89 (м, 2H), 3,77-3,70 (м, 2H), 3,53-3,45 (м, 2H), 2,98-2,93 (м, 1H), 2,87-2,75 (м, 3H), 1,98-1,75 (м, 3H), 0,52-0,33 (м, 4H).

#### Приклад 33

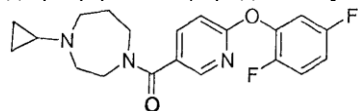
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 419,12;  $m/z$  знайдено: 420,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,25 (ушир.с, 1H), 7,83 (дд,  $J=8,3$ , 2,3 Гц, 1H), 7,22 (дд,  $J=1,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,08 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,99 (дд,  $J=8,3$ , 0,5 Гц, 1H), 3,82-2,60 (м, 1H), 2,55-2,41 (м, 3H), 2,12-1,94 (м, 3H), 1,90-1,57 (м, 5H).

#### Приклад 34

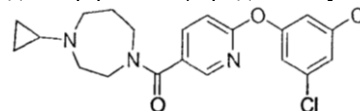
(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(2,5-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{21}F_2N_3O_2$ , обчислено: 373,16;  $m/z$  знайдено: 374,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,20 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,04 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,02-6,97 (м, 1H), 6,95-6,89 (м, 1H), 3,78-2,71 (м, 2H), 3,53-3,46 (м, 2H), 2,98-2,93 (м, 1H), 2,87-2,76 (м, 3H), 1,97-1,76 (м, 3H), 0,51-0,35 (м, 4H).

#### Приклад 35

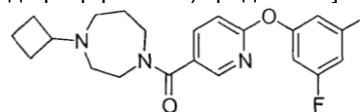
(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,5-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 405,10;  $m/z$  знайдено: 406,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,25 (ушир.с, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,23 (дд,  $J=1,9$ , 1,9 Гц, 1H), 7,09 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,78-3,72 (м, 2H), 3,53-3,47 (м, 2H), 2,94-2,89 (м, 1H), 2,89-2,77 (м, 3H), 1,98-1,76 (м, 3H), 0,53-0,35 (м, 4H).

#### Приклад 36

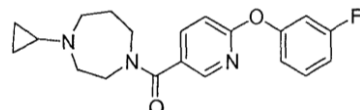
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,5-дифторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{23}F_2N_3O_2$ , обчислено: 387,18;  $m/z$  знайдено: 388,5  $[M+H]^+$ .

#### Приклад 37

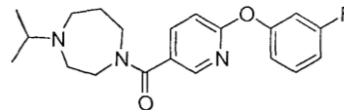
(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{22}FN_3O_2$ , обчислено: 355,17;  $m/z$  знайдено: 356,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,30-8,12 (м, 1H), 7,86-7,73 (м, 1H), 7,43-7,33 (м, 1H), 7,03-7,83 (м, 4H), 3,84-3,65 (м, 1H), 3,57-3,36 (м, 3H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,90-2,70 (м, 3H), 2,00-1,66 (м, 3H), 0,54-0,34 (м, 4H).

#### Приклад 38

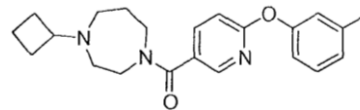
[6-(3-Фторфенокси)піридин-3-іл]-[4-ізопропіл-1,4]діазепан-1-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{24}FN_3O_2$ , обчислено: 357,19;  $m/z$  знайдено: 358,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,32-8,21 (м, 1H), 7,86-7,76 (м, 1H), 7,42-7,32 (м, 1H), 7,03-6,85 (м, 4H), 3,85-3,68 (м, 2H), 3,59-3,40 (м, 2H), 3,08-2,77 (м, 2H), 2,73-2,58 (м, 3H), 2,02-1,86 (м, 2H), 1,15-0,89 (м, 6H).

#### Приклад 39

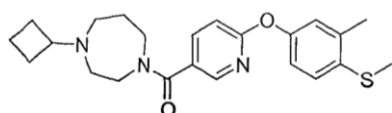
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}FN_3O_2$ , обчислено: 369,19;  $m/z$  знайдено: 370,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,29-8,22 (м, 1H), 7,86-7,77 (м, 1H), 7,42-7,32 (м, 1H), 7,01-6,87 (м, 4H), 3,84-3,72 (м, 2H), 3,59-3,46 (м, 2H), 2,98-2,78 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,55-2,38 (м, 3H), 2,12-1,54 (м, 8H).

#### Приклад 40

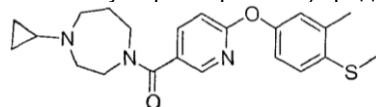
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{23}H_{29}N_3O_2S$ , обчислено: 411,12;  $m/z$  знайдено: 412,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,31-8,19 (м, 1H), 7,83-7,74 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,03-6,88 (м, 3H), 3,84-3,66 (м, 2H), 3,62-3,45 (м, 2H), 2,99-2,77 (м, 1H), 2,69-2,67 (м, 1H), 2,56-2,38 (м, 6H), 3,52 (с, 3H), 2,13-1,50 (м, 8H).

#### Приклад 41

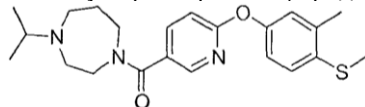
(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{22}H_{27}N_3O_2S$ , обчислено: 397,18;  $m/z$  знайдено: 398,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,30-8,19 (м, 1H), 7,84-7,70 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,05-6,88 (м, 3H), 3,84-3,68 (м, 2H), 3,56-3,46 (м, 2H), 3,01-2,91 (м, 1H), 2,89-2,72 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,99-1,71 (м, 3H), 0,56-0,26 (м, 4H).

#### Приклад 42

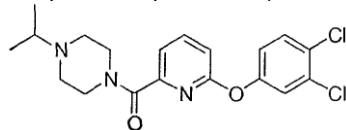
(4-Ізопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{22}H_{29}N_3O_2S$ , обчислено: 399,20;  $m/z$  знайдено: 400,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,29-8,20 (м, 1H), 7,81-7,65 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,02-6,90 (м, 3H), 3,83-3,63 (м, 2H), 3,57-3,43 (м, 2H), 3,06-2,74 (м, 2H), 2,72-2,56 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 1H), 1,12-0,90 (м, 6H).

#### Приклад 43

[6-(3,4-Дихлорфенокси)піридин-2-іл]-[4-ізопропілпіперазин-1-іл]метанон



Стадія А. (6-Бромпіридин-2-іл)-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон. До розчину 6-бромпіридин-2-карбонової кислоти (100,00 мг, 0,50 ммоль) у ДХМ (5,0 мл) додавали 1-ізопропілпіперазин (95,20 мг, 0,74 ммоль), а потім гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDC; 189,78 мг, 0,99 ммоль), 1-гідроксибензотриазол (HOBT; 133,78 мг, 0,99 ммоль) і  $iPr_2NEt$  (0,86 мл, 4,95 ммоль). Після витримання протягом 18 годин при кімнатній температурі суміш розбавляли водою й екстрагували ДХМ. Після очищення колонковою флеш-хроматографією (КФХ) одержували потрібний продукт (83,0 мг, 54%). МС (ESI): маса для  $C_{13}H_{18}BrN_3O$ , обчислено: 311,06;  $m/z$  знайдено: 312,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,69-7,59 (м, 2H), 7,56-7,52 (м, 1H), 3,84-3,76 (м, 2H), 2,79-2,68 (м, 1H), 2,62 (т,  $J=5,1$  Ец, 2H), 2,53 (т,  $J=5,1$  Гц, 2H),

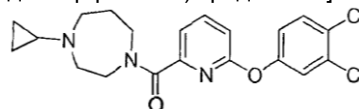
1,06 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H). Аналіз 1 (людський  $H_3$ ):  $K_i = 1400$  н.

Стадія В. До розчину (6-бромпіридин-2-іл)-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону (76,7 мг, 0,25 ммоль) у ДМФ (2,5 мл) додавали 3, 4-дихлорфенол (40,07 мг, 0,25 ммоль) і  $K_2CO_3$  (101,93 мг, 0,74 ммоль). Після витримання протягом 18 годин при  $120^\circ C$  суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували ДХМ. Після очищення колонковою флеш-хроматографією (КФХ), а потім обернено-фазовою ВЕРХ (в основних умовах) одержували потрібний продукт (10,0 мг, 3,5%). МС (ESI): маса для  $C_{19}H_{21}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 393,10;  $m/z$  знайдено: 394,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,82 (дд,  $J=8,2$ , 7,4 Гц, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,26 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,06-6,98 (м, 2H), 3,75-3,67 (м, 2H), 3,50-3,44 (м, 2H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,55-2,48 (м, 2H), 2,23-2,15 (м, 2H), 1,01 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H).

Сполуки в прикладах 44-52 одержували методами, аналогічними методам, описаних у прикладі 43. При одержанні солей трифтороцтової кислоти очищення проводили за допомогою препаративної ВЕРХ (у кислотних умовах).

#### Приклад 44

(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]метанон

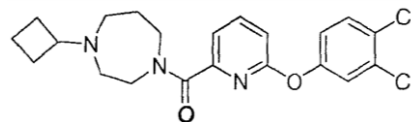


Стадія А. (6-Бромпіридин-2-іл)-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон. МС (ESI): маса для  $C_{14}H_{18}BrN_3O$ , обчислено: 323,06;  $m/z$  знайдено: 326,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,67-7,63 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 3,80-3,73 (м, 2H), 3,62-3,53 (м, 2H), 3,00-2,95 (м, 1H), 2,92-2,81 (м, 3H), 1,99-1,81 (м, 3H), 0,54-0,35 (м, 4H). Аналіз 1 (людський  $H_3$ ):  $K_i = 431$  нМ.

Стадія В. МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 405,10;  $m/z$  знайдено: 406,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,85-7,78 (м, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,04-6,97 (м, 2H), 3,71-3,64 (м, 2H), 3,43-3,35 (м, 2H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,75-2,69 (м, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,44-2,38 (м, 1H), 1,93-1,85 (м, 1H), 1,64-1,50 (м, 2H), 0,51-0,28 (м, 4H).

#### Приклад 45

(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]метанон



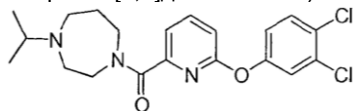
Стадія А. (6-Бромпіридин-2-іл)-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон. МС (ESI): маса для  $C_{15}H_{20}BrN_3O$ , обчислено: 337,08;  $m/z$  знайдено: 339,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,67-7,58 (м, 2H), 7,54-7,50 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 2H), 3,69-3,52 (м, 2H), 3,01-2,86 (м, 1H), 2,69-2,44 (м, 4H), 2,14-1,53 (м, 8H). Аналіз І (людський  $H_3$ ):  $K_i = 33$  нМ.

Стадія В. МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 419,12;  $m/z$  знайдено: 420,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,86-7,78 (м, 1H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,04-6,97 (м, 2H), 3,73-3,66 (м,

2H), 3,48-3,42 (м, 1H), 3,39 (т, J=6,5 Гц, 1H), 2,91-2,58 (м, 1H), 2,57-2,51 (м, 1H), 2,91-2,58 (м, 1H), 2,23-2,20 (м, 1H), 2,14-1,87 (м, 4H), 1,86-1,48 (м, 5H).

#### Приклад 46

[6-(3,4-Дихлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропіл-1,4)діазепан-1-іл)метанон

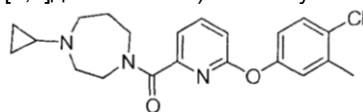


Стадія А. (6-Бромпіридин-2-іл)-(4-ізопропіл-1,4)діазепан-1-іл)метанон. МС (ESI): маса для  $C_{14}H_{20}BrN_3O$ , обчислено: 325,08;  $m/z$  знайдено: 328,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,68-7,58 (м, 2H), 7,54-7,50 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,63-3,53 (м, 2H), 3,01-2,87 (м, 1H), 2,84-2,76 (м, 1H), 2,77-2,61 (м, 3H), 2,02-1,78 (м, 2H), 1,08-0,95 (м, 6H). Аналіз 1 (людський  $H_3$ ):  $K_i = 752$  нМ.

Стадія В. МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 407,12;  $m/z$  знайдено: 408,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,86-7,79 (м, 1H), 7,51-7,40 (м, 2H), 7,25 (д, J=2,7, 1H), 7,03-6,96 (м, 2H), 3,73-3,67 (м, 2H), 3,65-3,57 (м, 2H), 3,47-3,43 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,99-2,67 (м, 2H), 2,62-2,54 (м, 1H), 2,45-2,32 (м, 2H), 1,98-1,41 (м, 2H), 1,00-0,92 (м, 6H).

#### Приклад 47

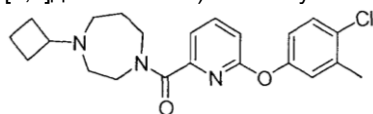
Трифторацетатна сіль [6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-2-іл]-(4-циклопропіл-1,4)діазепан-1-іл)метанону



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$ , обчислено: 385,16;  $m/z$  знайдено: 386,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (MeOD): 8,04-7,94 (м, 1H), 7,62-7,39 (м, 2H), 7,25-7,10 (м, 2H), 7,08-6,96 (м, 1H), 4,42-3,08 (м, 7H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,92-2,82 (м, 0,5H), 2,59-2,50 (м, 0,5H), 2,44-2,35 (м, 3H), 2,28-2,04 (м, 1H), 1,95-1,35 (м, 1H), 1,09-0,86 (м, 4H).

#### Приклад 48

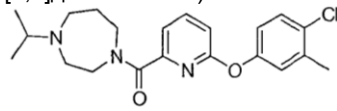
Трифторацетатна сіль [6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-2-іл]-(4-циклобутил-1,4)діазепан-1-іл)метанону



МС (ESI): маса для  $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$ , обчислено: 399,17;  $m/z$  знайдено: 400,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (MeOD): 8,09-7,90 (м, 1H), 7,63-7,37 (м, 2H), 7,26-7,10 (м, 2H), 7,08-6,94 (м, 1H), 4,32-3,24 (м, 7H), 3,19-2,50 (м, 3H), 2,50-1,20 (м, 7H), 1,98-1,67 (м, 3H).

#### Приклад 49

Трифторацетатна сіль [6-(4-хлор-3-метилфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропіл-1,4)діазепан-1-іл)метанон

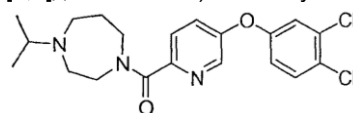


МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$ , обчислено: 387,17;  $m/z$  знайдено: 388,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР

(MeOD): 8,08-7,93 (м, 1H), 7,50-7,38 (м, 2H), 7,29-7,09 (м, 2H), 7,07-6,96 (м, 1H), 4,18-3,86 (м, 1H), 3,86-3,40 (м, 4H), 3,41-2,82 (м, 4H), 2,44-2,35 (м, 3H), 2,33-1,97 (м, 1H), 1,93-1,76 (м, 1H), 1,39-1,08 (м, 6H).

#### Приклад 50

Трифторацетатна сіль [5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропіл-1,4)діазепан-1-іл)метанону

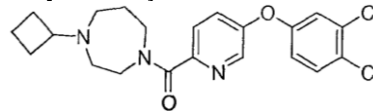


Стадія А. (5-бромпіридин-2-іл)-(4-ізопропіл-1,4)діазепан-1-іл)метанон. МС (ESI): маса для  $C_{14}H_{20}BrN_3O$ , обчислено: 326,08;  $m/z$  знайдено: 328,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,64 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,93-7,89 (м, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 3,81-7,75 (м, 2H), 3,60-3,53 (м, 2H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,83-2,77 (м, 1H), 2,72-2,60 (м, 3H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 1H), 1,05-0,96 (м, 6H). Аналіз 1 (людський  $H_3$ ):  $K_i = 194$  нМ.

Стадія В. МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 407,12;  $m/z$  знайдено: 408,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (MeOD): 8,45-8,34 (м, 1H), 7,87-7,71 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,14-7,05 (м, 1H), 4,23-3,50 (м, 7H), 3,45-3,27 (м, 2H), 2,39-2,10 (м, 2H), 1,44-1,34 (м, 6H).

#### Приклад 51

Трифторацетатна сіль (4-циклобутил-1,4)діазепан-1-іл)-[5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]метанону

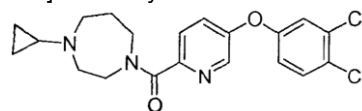


Стадія А. (5-Бромпіридин-2-іл)-(4-циклобутил-1,4)діазепан-1-іл)метанон. МС (ESI): маса для  $C_{15}H_{20}BrN_3O$ , обчислено: 337,08;  $m/z$  знайдено: 340,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,66-8,61 (м, 1H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 2H), 2,98-2,82 (м, 1H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,56-2,44 (м, 3H), 2,12-1,55 (м, 8H). Аналіз 1 (людський  $H_3$ ):  $K_i = 11$  нМ.

Стадія В. МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 419,12;  $m/z$  знайдено: 420,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (MeOD): 8,49-8,31 (м, 1H), 7,92-7,72 (м, 1H), 7,70-7,53 (м, 2H), 7,77-7,28 (м, 1H), 7,21-7,04 (м, 1H), 4,37-4,02 (м, 1H), 3,97-3,02 (м, 8H), 2,52-2,06 (м, 6H), 2,01-1,71 (м, 2H).

#### Приклад 52

Трифторацетатна сіль (4-циклопропіл-1,4)діазепан-1-іл)-[5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]метанону



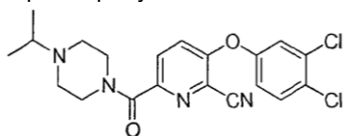
Стадія А. (5-Бромпіридин-2-іл)-(4-циклопропіл-1,4)діазепан-1-іл)метанон. МС (ESI): маса для  $C_{14}H_{18}BrN_3O$ , обчислено: 323,06;  $m/z$  знайдено: 324,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,66-8,62 (м, 1H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 1H), 3,82-3,73 (м, 2H), 3,63-3,52 (м, 2H), 3,01-2,94 (м, 1H), 2,90-2,78

(м, 3H), 2,01-1,78 (м, 3H), 0,54-0,34 (м, 4H). Аналіз 1 (людський H<sub>3</sub>): K<sub>i</sub> = 115 nM.

Стадія В. МС (ESI): маса для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, обчислено: 405,10; m/z знайдено: 406,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD): 8,43-8,32 (м, 1H), 7,87-7,72 (м, 1H), 7,64-7,42 (м, 2H), 7,40-7,29 (м, 1H), 7,14-7,01 (м, 1H), 4,08-3,43 (м, 8H), 3,08-2,93 (м, 1H), 2,48-2,09 (м, 2H), 1,12-0,94 (м, 4H).

#### Приклад 53

Трифторацетатна сіль 3-(3,4-Дихлорфенокси)-6-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-карбонітрилу



Стадія А. Метилловий ефір 5-бромпіридин-2-карбонової кислоти. Суміш 5-бром-2-піридинкарбонової кислоти (26,2 г, 0,124 моль) і концентрованої H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (12,5 мл) в MeOH (250 мл) нагрівали до 60°C і розбавляли додатково кількістю MeOH (250 мл). Після витримування протягом 18 годин при 60°C суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли ДХМ і промивали розчином, що складається з 21 г КОН в 200 мл води, насиченим K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і води. Органічний шар сушили й концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (21,4 г, 76%) у вигляді білої твердої речовини. Отриману речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія В. Метилловий ефір 5-бром-1-оксопіридин-2-карбонової кислоти. До суміші метилового ефіра 5-бромпіридин-2-карбонової кислоти (10,1 г, 46,8 ммоль) і комплексу «сечовина-пероксид водню» (9,33 г, 99,2 ммоль) в ацетонітрилі (150 мл) при 0°C додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (13,0 мл, 93,7 ммоль). Через 2 години суміш виливали в 0,5M HCl і екстрагували ДХМ. Органічний шар промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>, сушили й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (КФХ) (етилацетат (EtOAc)/гексан) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (9,70 г, 89%) у вигляді безбарвного в'язкого масла. МС (ESI): маса для C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>BrNO<sub>3</sub>, обчислено: 230,95; m/z знайдено: 232,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ацетон): 8,49-8,48 (м, 1H), 7,63-7,62 (м, 2H), 3,89 (с, 3H).

Стадія С. Метилловий ефір 5-бром-6-ціанопіридин-2-карбонової кислоти. Суміш метилового ефіра 5-бром-1-оксопіридин-2-карбонової кислоти (9,43 г, 40,6 ммоль), TMSCN (54 мл) і диметилкарбамілхлориду (38 мл) нагрівали при 50°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури й виливали в крижану воду, що містить NaOH (40 г, 1 моль). Суміш екстрагували ДХМ (2×), і об'єднані органічні шари сушили й концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді червоної твердої речовини. Після перекристалізації з гарячого MeOH концентрований маточний розчин очищали колонковою флеш-хроматографією (КФХ) (EtOAc/гексан) і одержували вказану в заголовку сполуку (7,51 г, 77%). <sup>1</sup>H-

ЯМР (d<sub>6</sub>-ацетон): 8,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

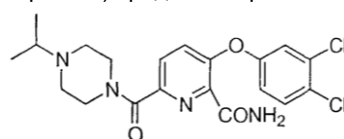
Стадія Р. 5-бром-6-ціанопіридин-2-карбонова кислота. До розчину триметилсиланоату калію (0,80 г, 6,22 ммоль) у ТГФ (26 мл) додавали метиловий ефір 2-карбонової кислоти (998 мг, 4,15 ммоль) Суміш нагрівали при 50°C протягом 3 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури й обробляли HCl (4н у діоксані; 1,60 мл). Через 30 хвилин суміш концентрували. Залишок розчиняли в гарячому EtOAc і фільтрували. Отриманий фільтрат концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (993 мг, >100%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія Е. 3-Бром-6-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-карбонітрил. Суміш 5-бром-6-ціанопіридин-2-карбонової кислоти (875 мг, 3,85 ммоль), HOBT (882 мг, 6,53 ммоль) і EDC (1,11 г, 5,80 ммоль) у ДМФ (32 мл) перемішували протягом 5 хвилин, а потім обробляли 1-ізопропілпіперазином (943 мг, 7,35 ммоль). Через 5 годин суміш розбавляли ДХМ, промивали 1N NaOH і водою, а потім сушили й концентрували. Після очищення залишку колонковою флеш-хроматографією (КФХ) одержували в'язку піну, яка кристалізувалася при відстоюванні. Після додаткового очищення за допомогою обернено-фазової ВЕРХ одержували вказану в заголовку сполуку (476 мг, 37%). МС (ESI): маса для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O, обчислено: 336,06; m/z знайдено: 337,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ацетон): 8,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,70-3,68 (м, 2H), 3,51-3,49 (м, 2H), 2,73 (септет, J=6,6 Гц, 1H), 2,58-2,56 (м, 2H), 2,50-2,48 (м, 2H), 1,01 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Стадія Ф. Суміш 3-бром-6-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-карбонітрилу (54,4 мг), 3, 4-дихлорфенолу (76,8 мг) і безводного Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (350 мг) у ДМСО (0,6 мл) нагрівали шляхом опромінення в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 30 хвилин. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ і одержували вказану в заголовку сполуку (18,5 мг, 31%) у вигляді TFA-Солі. МС (ESI): маса для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, обчислено: 418,10; m/z знайдено: 419,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD): 8,00 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,23-7,21 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 4,87-4,80 (ушир.с, 1H), 4,59-4,48 (ушир.с, 1H), 3,70-3,46 (м, 4H), 3,35-3,18 (ушир.с, 3H), 1,41 (д, J=7,2 Гц, 6H).

#### Приклад 54

Трифторацетатна сіль аміду 3-(3,4-дихлорфенокси)-6-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-карбонової кислоти

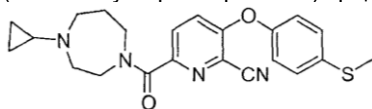


Вказану в заголовку сполуку одержували із сполуки прикладу 53 способами, аналогічними способам, які описані у прикладі 62 (9,8 мг, 16%). МС (ESI): маса для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, обчислено: 436,11; m/z знайдено: 437,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD): 7,97 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,0 Гц,

1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,06-7,04 (дд, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 4,6 (ушир.с, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,69-3,55 (м, 3H), 3,55-3,46 (ушир.с, 1H), 3,42-3,20 (ушир.м, 3H), 1,41 (д, J=7,2 Гц, 6H).

#### Приклад 55

6-(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-2-карбонітрил



Стадія А. 5-Бром-1-оксопіридин-2-карбонова кислота. До суміші 5-бромпіколінової кислоти (18,5 г, 91,6 ммоль) і комплексу «сечовина-пероксид водню» (18,2 г, 0,194 моль) в ацетонітрилі (275 мл) при 0°C додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (26 мл, 0,187 моль). Через 4,5 години суміш обробляли водним  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  при 0°C, перемішували протягом 10 хвилин, а потім екстрагували ДХМ (300 мл  $\times$  5). Об'єднані органічні шари концентрували з одержанням неочищеного продукту, який потім суспендували в киплячій воді (500 мл) і фільтрували. Відфільтровану тверду речовину два рази розтирали з киплячим MeOH (500 мл), у результаті чого утворювалася жовта тверда речовина. Водний і метаноловий екстракти об'єднували й концентрували досуха з одержанням >100% кислоти у вигляді коричнювато-жовтої твердої речовини. МС (ESI): маса для  $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrNO}_3$ , обчислено: 216,94; m/z знайдено: 218,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО): 17,70 (с, 1H), 9,19 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,18-8,12 (м, 2H).

Стадія В. (5-бром-1-оксопіридин-2-іл)-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-іл)метанон. Суміш 5-бром-1-оксопіридин-2-карбонової кислоти (1,12 г, 5,15 ммоль), HOBt (1,17 г, 8,69 ммоль) і EDC (1,56 г, 8,14 ммоль) у ДМФ (32 мл) перемішували протягом 5 хвилин, а потім обробляли дигідрохлоридом 1-циклопропіл-[1,4]діазепану (1,38 г, 6,48 ммоль) і 1, 8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU; 2,3 мл, 15,4 ммоль). Через 22 години суміш розбавляли ДХМ і промивали 1 н NaOH і водою. Органічний шар сушили й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (КФХ) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1,13 г, 65%). МС (ESI): маса для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$ , обчислено: 339,06; m/z знайдено: 340,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадія С. 3-Бром-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)піридин-2-карбонітрил.

Вказану в заголовку сполуку (76%) одержували способами, аналогічними способам, які описані у прикладі 53, стадія С. МС (ESI): маса для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$ , обчислено: 348,0586; m/z знайдено: 349,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -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).

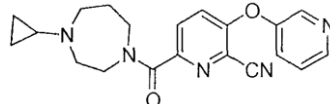
Стадія D. Вказану в заголовку сполуку (71%) одержували способами, аналогічними способам, які описані у прикладі 53, стадія F, із КФХ-очищенням. МС (ESI): маса для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , обчислено: 408,16; m/z знайдено: 409,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ацетон): 7,87-7,85 (дд, J=8,7, 3,6 Гц, 1H),

7,51 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,26 (д, J=9,0 Гц, 2H), 3,70-3,68 (м, 2H), 3,61-3,58 (м, 2H), 3,40-3,37 (м, 3H), 2,92-2,88 (м, 2H), 2,85-2,81 (м, 2H), 2,77-2,70 (м, 3H), 2,54 (с, 3H), 1,96-1,83 (м, 4H), 1,75-1,71 (м, 1H), 0,46-0,44 (м, 1H), 0,43-0,40 (м, 1H), 0,37-0,35 (м, 1H), 0,33-0,30 (м, 2H).

Сполуки прикладів 56-61 одержували способами, аналогічними способам, які описані у прикладі 55, якщо це не обговорено особливо.

#### Приклад 56

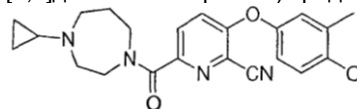
Гідрохлоридна сіль 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(піридин-3-ілокси)піридин-2-карбонітрилу



МС (ESI): маса для  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ , обчислено: 363,18; m/z знайдено: 364,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ацетон): 8,62 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,56-8,55 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,90-7,88 (дд, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,63 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,56-7,54 (дд, J=8,5, 5,0 Гц, 1H), 3,70 (м, 2H), 3,62-3,58 (м, 2H), 2,93-2,88 (м, 2H), 2,85-2,81 (м, 2H), 1,96-1,83 (м, 3H), 0,47-0,41 (м, 2H), 0,38-0,35 (м, 1H), 0,33-0,31 (м, 1H). Вільну основу розчиняли в надлишку HCl (1,25M в MeOH) і концентрували з одержанням гідрохлоридної солі.

#### Приклад 57

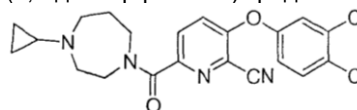
3-(4-Хлор-3-метилфенокси)-6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)піридин-2-карбонітрил



МС (ESI): маса для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$ , обчислено: 410,15; m/z знайдено: 411,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 3,78-3,74 (м, 2H), 3,70-3,64 (м, 2H), 2,98-2,94 (м, 2H), 2,88-2,83 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,98-1,86 (м, 3H), 0,52-0,36 (м, 4H).

#### Приклад 58

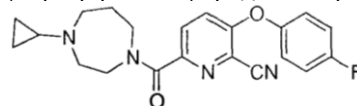
6-(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-карбонітрил



МС (ESI): маса для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ , обчислено: 431,31; m/z знайдено: 432,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,92-7,89 (м, 1H), 7,54 (дд, J=8,7, 0,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,8, 1,1 Гц, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 7,00 (ддд, J=8,8, 2,8, 0,9 Гц, 1H), 3,79-3,75 (м, 2H), 3,70-3,64 (м, 2H), 2,99-2,94 (м, 2H), 2,89-2,83 (м, 2H), 1,98-1,85 (м, 3H), 0,52-0,37 (м, 4H).

#### Приклад 59

6-(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-фторфенокси)піридин-2-карбонітрил

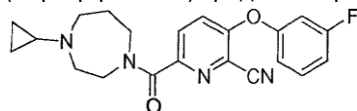


МС (ESI): маса для  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$ , обчислено: 380,42; m/z знайдено: 381,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР

(CDCl<sub>3</sub>): 7,84 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,8, 0,4 Гц, 1H), 7,17-7,07 (м, 4H), 3,79-3,70 (м, 2H), 3,68-3,63 (м, 2H), 2,97-2,91 (м, 2H), 2,87-2,81 (м, 2H), 1,97-1,83 (м, 3H), 0,50-0,34 (м, 4H).

#### Приклад 60

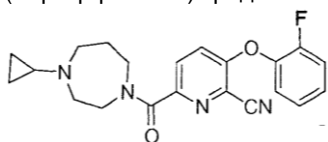
6-(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(3-фторфенокси)піридин-2-карбонітрил



МС (ESI): маса для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, обчислено: 380,42; m/z знайдено: 381,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=14,7, 8,2 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,9, 0,8 Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 1H), 6,92-6,83 (м, 2H), 3,78-3,73 (м, 2H), 3,69-3,63 (м, 2H), 2,98-2,93 (м, 2H), 2,88-2,82 (м, 2H), 1,97-1,85 (м, 3H), 0,51-0,35 (м, 4H).

#### Приклад 61

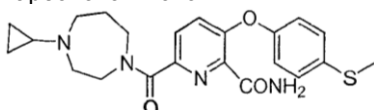
6-(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(2-фторфенокси)піридин-2-карбонітрил



МС (ESI): маса для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, обчислено: 380,42; m/z знайдено: 381,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 3H), 7,17 (дд, J=8,8, 1,1 Гц, 1H), 3,76-3,70 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 2H), 2,96-2,92 (м, 2H), 2,86-2,81 (м, 2H), 1,95-1,84 (м, 3H), 0,49-0,34 (м, 4H).

#### Приклад 62

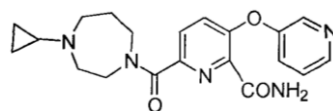
Амід 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-2-карбонової кислоти



Суміш 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-2-карбонітрилу (171,0 мг), 28% водний NH<sub>3</sub> (5 мл), і 30% водний H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,0 мл) в MeOH (4,0 мл) перемішували протягом 1,5 години. Суміш розбавляли ДХМ і промивали насиченим водним Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Органічний шар сушили й концентрували. Залишок очищали обернено-фазовою ВЕРХ, а потім КФХ, у результаті чого одержували вказану в заголовку сполуку (46,4 мг, 26%). МС (ESI): маса для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, обчислено: 426,17, m/z знайдено: 427,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ацетон): 7,74-7,72 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,55 (ушир.с, 1H), 7,51-7,49 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,82 (ушир.с, 1H), 3,71-3,68 (м, 2H), 3,65-3,61 (м, 2H), 2,93-2,88 (м, 2H), 2,85-2,80 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,96-1,80 (м, 3H), 0,46-0,44 (м, 1H), 0,42-0,40 (м, 1H), 0,37-0,36 (м, 1H), 0,32-0,30 (м, 1H).

#### Приклад 63

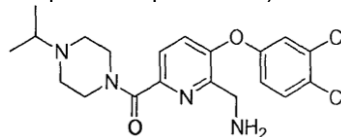
Амід 6-(4-циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(піридин-3-ілокси)піридин-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку (67%) одержували способами, аналогічними способам, які описані у прикладі 62. МС (ESI): маса для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, обчислено: 381,18; m/z знайдено: 382,7 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-ацетон): 8,37 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,35-8,34 (дд, J=4,0, 1,6 Гц, 1H), 7,81-7,78 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,61 (ушир.с, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 6,83 (ушир.с, 1H), 3,72-3,69 (м, 2H), 3,65-3,60 (м, 2H), 2,94-2,80 (м, 5H), 1,96-1,82 (м, 3H), 0,48-0,44 (м, 1H), 0,42-0,40 (м, 1H), 0,38-0,34 (м, 1H), 0,33-0,29 (м, 1H).

#### Приклад 64

Трифторацетатна сіль [6-амінометил-5-(3,4-дихлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону



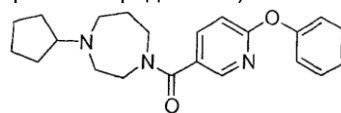
Суміш 3-(3,4-дихлорфенокси)-6-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-

карбонітрилу (20,0 мг, 0,038 ммоль) і CoCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O (29,7 мг, 0,125 ммоль) у ТГФ/воді (2:1; 0,6 мл) перемішували протягом 5 хвилин, а потім обробляли NaBH<sub>4</sub> (34,3 мг, 0,907 ммоль). Через 6 годин суміш розбавляли ДХМ, промивали 1н NaOH, сушили над Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і концентрували. Після проведення обернено-фазової ВЕРХ одержували потрібний продукт у вигляді TFA-солі (4,7 мг, 19%). МС (ESI): маса для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, обчислено: 422,13; m/z знайдено: 423,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD): 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,16-7,14 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,74-3,60 (м, 4H), 3,52-3,38 (ушир.с, 2H), 3,36-3,10 (ушир.с, 3H), 1,41 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Сполуки прикладів 65-83 одержували способами, аналогічними способам, які описані у попередніх прикладах, якщо це не обговорено особливо.

#### Приклад 65

(4-Циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-фенокси)піридин-3-іл)метанон

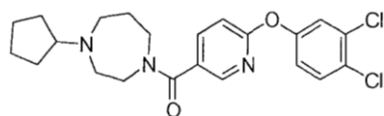


МС (ESI): маса для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, обчислено: 365,21; m/z знайдено: 366,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,33-7,25 (м, 1H), 7,85-7,78 (м, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,30-7,24 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,94-3,72 (м, 2H), 3,65-3,50 (м, 2H), 3,50-3,10 (м, 5H), 2,15-1,20 (м, 10H).

#### Приклад 66

(4-Циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(3,4-дихлорфенокси)піридин-3-іл]метанон

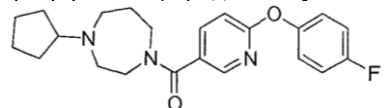




МС (ESI): маса для  $C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_2$ , обчислено: 433,13;  $m/z$  знайдено: 434,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,27-8,24 (м, 1H), 7,84 (дд,  $J=8,5$ , 2,2 Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,32 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,06 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,03-7,00 (м, 1H), 3,84-7-3,72 (м, 2H), 3,01-2,81 (м, 2H), 2,80-2,66 (м, 3H), 2,05-1,27 (м, 10H).

#### Приклад 67

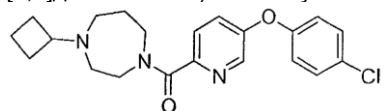
(4-Циклопентил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{22}H_{26}FN_3O_2$ , обчислено: 383,20;  $m/z$  знайдено: 384,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,30-8,20 (м, 1H), 8,87-7,76 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 4H), 6,97 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 3,87-3,71 (м, 2H), 3,62-3,47 (м, 2H), 3,10-2,67 (м, 5H), 2,15-1,24 (м, 10H).

#### Приклад 68

Трифторацетатна сіль [5-(4-хлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанону



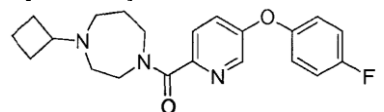
До суміші (5-бромпіридин-2-іл)-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанону (175 мг, 0,52 ммоль) в DMA (2,5 мл) додавали 4-хлорфенол (133 мг, 1,03 ммоль) і  $CS_2CO_3$  (336 мг, 1,03 ммоль). Суміш нагрівали при 200°C протягом 90 хвилин і охолоджували до кімнатної температури. Потім додавали воду, і суміш екстрагували ДХМ. Органічний шар концентрували, і залишок очищали за допомогою КФХ, а потім обернено-фазовою ВЕРХ, у результаті чого одержували вказану в заголовку сполуку (108 мг, 42%). МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$ , 385,16;  $m/z$  знайдено: 386,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,36-8,27 (м, 1H), 7,71-7,62 (м, 1H), 7,40-7,29 (м, 3H), 7,05-6,97 (м, 2H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,75-3,68 (м, 1H),

#### 61

3,68-3,62 (м, 2H), 3,00-2,84 (м, 1H), 2,71-2,63 (м, 1H), 2,62-2,46 (м, 2H), 2,13-1,96 (м, 3H), 1,96-1,77 (м, 3H), 1,76-1,53 (м, 2H).

#### Приклад 69

Трифторацетатна сіль (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(4-фторфенокси)піридин-2-іл]метанону

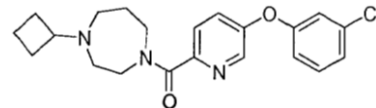


МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}FN_3O_2$ , обчислено: 369,19;  $m/z$  знайдено: 370,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (MeOD): 8,37-8,29 (м, 1H), 7,84-7,69 (м, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,27-7,13 (м, 4H), 4,35-4,03 (м, 1H),

3,93-3,05 (м, 8H), 2,45-2,17 (м, 6H), 1,97-1,73 (м, 2H).

#### Приклад 70

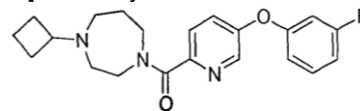
Трифторацетатна сіль [5-(3-хлорфенокси)піридин-2-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанону



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$ , обчислено: 385,16;  $m/z$  знайдено: 386,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (MeOD): 8,42-8,33 (м, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,21-7,17 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 7,38-4,05 (м, 1H), 3,96-3,02 (м, 8H), 2,47-2,13 (м, 6H), 1,96-1,73 (м, 2H).

#### Приклад 71

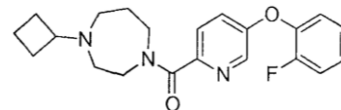
Трифторацетатна сіль (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(3-фторфенокси)піридин-2-іл]метанону



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}FN_3O_2$ , обчислено: 369,18;  $m/z$  знайдено: 370,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (MeOD): 8,44-8,34 (м, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,52-7,43 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 6,99-6,90 (м, 2H), 4,39-4,03 (м, 1H), 3,96-3,03 (м, 8H), 2,46-2,16 (м, 6H), 1,98-1,76 (м, 2H).

#### Приклад 72

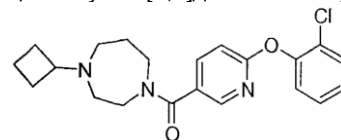
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(2-фторфенокси)піридин-2-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}FN_3O_2$ , обчислено: 369,18;  $m/z$  знайдено: 370,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,36-8,26 (м, 1H), 7,68-7,60 (м, 1H), 7,31-7,12 (м, 4H), 3,84-3,75 (м, 2H), 3,72-3,67 (м, 1H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,0-2,82 (м, 1H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,58-2,44 (м, 3H), 2,11-1,95 (м, 3H), 1,93-1,74 (м, 3H), 1,74-1,54 (м, 2H).

#### Приклад 73

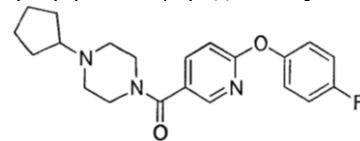
[6-(2-Хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$ , обчислено: 385,16;  $m/z$  знайдено: 386,5  $[M+H]^+$ .

#### Приклад 74

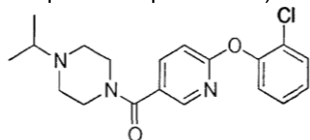
(4-Циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}FN_3O_2$ , обчислено: 369,19;  $m/z$  знайдено: 370,5  $[M+H]^+$ .

Приклад 75

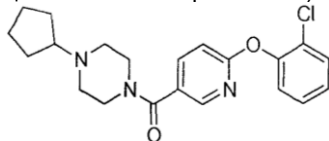
[6-(2-Хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{19}H_{22}ClN_3O_2$ , обчислено: 359,14;  $m/z$  знайдено: 360,5  $[M+H]^+$ .

Приклад 76

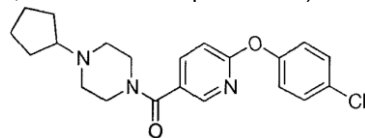
[6-(2-Хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$ , обчислено: 385,16;  $m/z$  знайдено: 386,5  $[M+H]^+$ .

Приклад 77

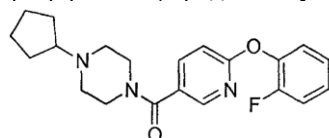
[6-(4-Хлорфенокси)піридин-3-іл]-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$ , обчислено: 385,16;  $m/z$  знайдено: 386,5  $[M+H]^+$ .

Приклад 78

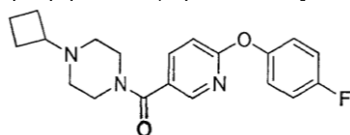
(4-Циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(2-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}FN_3O_2$ , обчислено: 369,19;  $m/z$  знайдено: 370,5  $[M+H]^+$ .

Приклад 79

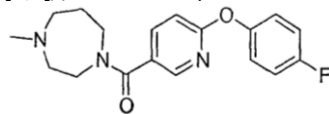
(4-Циклобутилпіперазин-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон



МС (ESI): маса для  $C_{20}H_{22}FN_3O_2$ , обчислено: 355,17;  $m/z$  знайдено: 356,5  $[M+H]^+$ .

Приклад 80

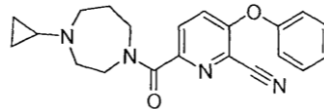
[6-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-метил-1,4)діазепан-1-іл)метанон



МС (ESI): маса для  $C_{18}H_{20}FN_3O_2$ , обчислено: 329,15;  $m/z$  знайдено: 330,5  $[M+H]^+$ .

Приклад 81

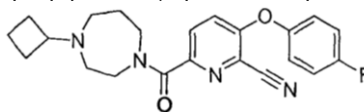
6-(4-Циклопропіл-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-феноксипіридин-2-карбонітрил



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{22}N_4O_2$ , обчислено: 362,17;  $m/z$  знайдено: 363,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,85 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,26 (т,  $J=4,5$  Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 3,79-3,74 (м, 2H), 3,72-3,65 (м, 2H), 3,00-2,94 (м, 2H), 2,89-2,84 (м, 2H), 1,99-1,85 (м, 3H), 0,52-0,37 (м, 4H).

Приклад 82

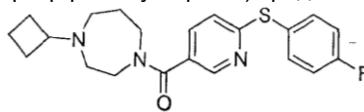
6-(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбоніл)-3-(4-фторфенокси)піридин-2-карбонітрил



МС (ESI): маса для  $C_{22}H_{23}FN_4O_2$ , обчислено: 394,18;  $m/z$  знайдено: 395,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,93-7,81 (м, 1H), 7,23 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 7,13-7,08 (м, 2H), 3,82-3,76 (м, 2H), 3,75-3,67 (м, 2H), 2,99-2,87 (м, 1H), 2,67-2,61 (м, 2H), 2,55-2,47 (м, 2H), 2,11-1,93 (м, 4H), 1,91-1,76 (м, 2H), 1,75-1,59 (м, 2H).

Приклад 83

(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенілсульфаніл)піридин-3-іл]метанон

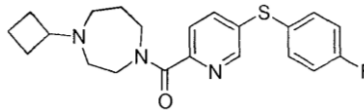


МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}FN_3OS$ , обчислено: 385,16;  $m/z$  знайдено: 386,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,48-8,42 (м, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,54 (дд,  $J=8,2$ , 2,2 Гц, 1H), 7,21-7,12 (м, 2H), 6,88 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,56-3,43 (м, 2H), 2,96-2,77 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,54-2,47 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 2H), 2,11-1,90 (м, 3H), 1,88-1,54 (м, 5H).

Сполуки прикладів 84-93 одержували способами, аналогічними способам, які описані у попередніх прикладах.

Приклад 84

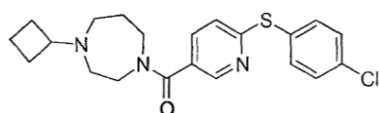
Трифторацетатна сіль (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[5-(4-фторфенілсульфаніл)піридин-2-іл]метанону



МС (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}FN_3OS$ , обчислено: 385,50;  $m/z$  знайдено: 386,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $MeOD$ ): 8,39-8,34 (м, 1H), 7,55-7,43 (м, 4H), 7,14-7,06 (м, 2H), 3,85-3,73 (м, 2H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,60 (т,  $J=6,5$  Гц, 1H), 2,98-2,83 (м, 1H), 2,6-2,61 (м, 1H), 2,59-2,45 (м, 3H), 2,12-1,95 (м, 3H), 1,94-1,76 (м, 3H), 1,75-1,54 (м, 2H).

Приклад 85

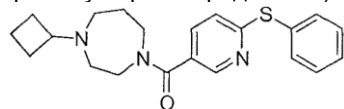
[6-(4-Хлорфенілсульфаніл)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон



MC (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}ClN_3OS$ , 401,13;  $m/z$  знайдено: 402,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,50-8,43 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 3H), 7,46-7,39 (м, 2H), 6,94 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,81-3,70 (м, 2H), 3,55-3,42 (м, 2H), 2,96-2,79 (м, 1H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,53-2,47 (м, 1H), 2,47-2,38 (м, 2H), 2,13-1,90 (м, 3H), 1,90-1,55 (м, 5H).

#### Приклад 86

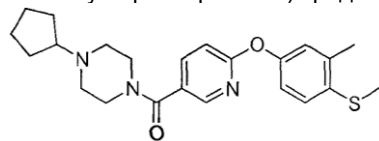
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-фенілсульфанілпіридин-3-іл)метанон



MC (ESI): маса для  $C_{21}H_{25}N_3OS$ , обчислено: 367,17;  $m/z$  знайдено: 368,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,50-8,44 (м, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,55-7,50 (м, 1H), 7,49-7,42 (м, 3H), 6,88 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,80-3,69 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 2H), 2,96-2,78 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,53-2,46 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 2H), 2,11-1,91 (м, 3H), 1,90-1,54 (м, 6H).

#### Приклад 87

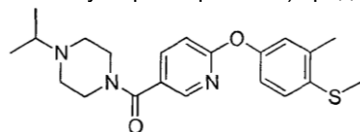
(4-Циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон



MC (ESI): маса для  $C_{23}H_{29}N_3O_2S$ , 411,20;  $m/z$  знайдено: 412,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,26 (дд,  $J=2,4_5$  0,8 Гц, 1H), 7,79 (дд,  $J=8,6$ , 2,4 Гц, 1H), 7,21 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,03-6,92 (м, 3H), 3,99-3,33 (м, 4H), 2,62-2,39 (м, 7H), 2,35 (с, 3H), 1,91-1,79 (м, 2H), 1,76-1,63 (м, 3H), 1,63-1,48 (м, 2H), 1,47-1,33 (м, 2H).

#### Приклад 88

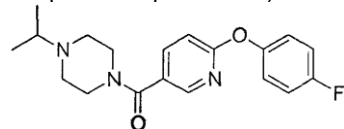
(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон



MC (ESI): маса для  $C_{21}H_{27}N_3O_2S$ , обчислено: 385,18;  $m/z$  знайдено: 386,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,26 (дд,  $J=2,4$ , 0,8 Гц, 1H), 7,81-7,77 (м, 1H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,02-6,92 (м, 3H), 3,89-3,37 (м, 4H), 2,80-2,67 (м, 1H), 2,65-2,42 (м, 7H), 2,35 (с, 3H), 1,04 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H).

#### Приклад 89

[6-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон

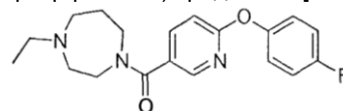


MC (ESI): маса для  $C_{19}H_{22}FN_3O_2$ , обчислено: 343,17;  $m/z$  знайдено: 344,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,25-8,22 (м, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,12-

7,11 (м, 2H), 7,11-7,10 (м, 2H), 6,96 (дд,  $J=8,4$ , 0,8 Гц, 1H), 3,93-3,32 (м, 4H), 2,79-2,67 (м, 1H), 2,66-2,39 (м, 4H), 1,04 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H).

#### Приклад 90

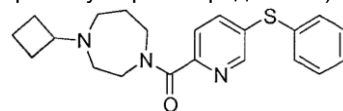
(4-Етил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон



MC (ESI): маса для  $C_{19}H_{22}FN_3O_2$ , обчислено: 343,17;  $m/z$  знайдено: 344,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,26 (ушир.с, 1H), 7,88-7,77 (м, 1H), 7,19-7,06 (м, 4H), 6,97 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,86-3,72 (м, 2H), 3,63-3,46 (м, 2H), 2,87-2,77 (м, 1H), 2,74-2,51 (м, 5H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,16-1,00 (м, 3H).

#### Приклад 91

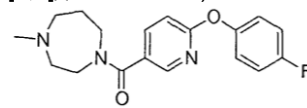
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(5-фенілсульфанілпіридин-2-іл)метанон



MC (ESI): маса для  $C_{21}H_{25}N_3OS$ , обчислено: 367,17;  $m/z$  знайдено: 368,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,44-8,41 (м, 1H), 7,61-7,49 (м, 2H), 7,47-7,32 (м, 5H), 3,82-3,75 (м, 2H), 3,68-3,56 (м, 2H), 2,96-2,81 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,55-2,43 (м, 3H), 2,10-1,94 (м, 3H), 1,90-1,74 (м, 3H), 1,73-1,54 (м, 2H).

#### Приклад 92

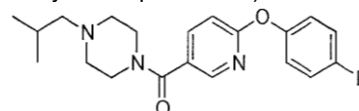
[6-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон



MC (ESI): маса для  $C_{18}H_{20}FN_3O_2$ , обчислено: 329,15;  $m/z$  знайдено: 330,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,30-8,21 (м, 1H), 7,86-7,76 (м, 1H), 7,17-7,18 (м, 4H), 6,97 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 3,85-3,75 (м, 2H), 3,63-3,57 (м, 1H), 3,57-3,51 (м, 1H), 2,78-2,73 (м, 1H), 2,68-2,63 (м, 1H), 2,62-2,54 (м, 2H), 2,45-2,32 (м, 3H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H).

#### Приклад 93

[6-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізобутилпіперазин-1-іл)метанон

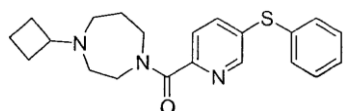


MC (ESI): маса для  $C_{20}H_{24}FN_3O_2$ , обчислено: 357,19;  $m/z$  знайдено: 358,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,23 (дд,  $J=2,5$ , 0,9 Гц, 1H), 7,80 (дд,  $J=8,8$ , 2,2 Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 4H), 6,96 (дд,  $J=8,3$ , 0,8 Гц, 1H), 3,86-3,37 (ушир.д, 4H), 2,53-2,28 (ушир.с, 4H), 2,10 (д,  $J=8,1$  Hz, 2H), 1,83-1,71 (м, 1H), 0,90 (д,  $J=6,3$  Гц, 6H).

Сполуки прикладів 94-105 одержували способами, аналогічними способам, які описані у попередніх прикладах.

#### Приклад 94

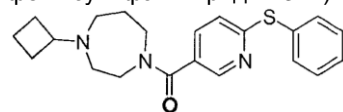
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(5-фенілсульфанілпіридин-2-іл)метанон



MC (ESI): маса для  $C_{21}H_{25}N_3OS$ , обчислено: 367,2;  $m/z$  знайдено: 368,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,45-8,39 (м, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,55-7,50 (м, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,42-7,33 (м, 3H), 3,82-3,75 (м, 2H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,62-3,57 (м, 1H), 2,96-2,80 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,55-2,43 (м, 3H), 2,10-1,94 (м, 3H), 1,91-1,73 (м, 3H), 1,72-1,54 (м, 2H).

## Приклад 95

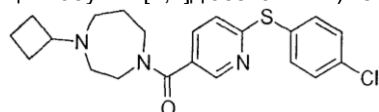
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-фенілсульфанілпіридин-3-іл)метанон



MC (ESI): маса для  $C_{21}H_{25}N_3OS$ , обчислено: 367,2;  $m/z$  знайдено: 368,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,51-8,43 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 2H), 7,55-7,49 (м, 1H), 7,49-7,42 (м, 3H), 6,88 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,80-3,69 (м, 2H), 3,56-3,43 (м, 2H), 2,95-2,77 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,53-2,36 (м, 3H), 2,11-1,91 (м, 3H), 1,90-1,54 (м, 5H).

## Приклад 96

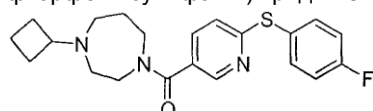
[6-(4-Хлорфенілсульфаніл)піридин-3-іл]-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон



MC (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}ClN_3OS$ , 401,1;  $m/z$  знайдено: 402,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,49-8,43 (м, 1H), 7,58-7,50 (м, 3H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,42-7,40 (м, 1H), 6,94 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,54-3,44 (м, 2H), 2,96-2,78 (м, 1H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,55-2,38 (м, 3H), 2,13-1,91 (м, 3H), 1,90-1,53 (м, 5H).

## Приклад 97

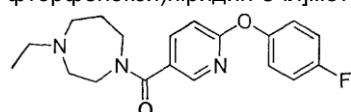
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенілсульфаніл)піридин-3-іл]метанон



MC (ESI): маса для  $C_{21}H_{24}FN_3OS$ , обчислено: 385,2;  $m/z$  знайдено: 386,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,48-8,44 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 2H), 7,54 (дд,  $J=8,2$ , 2,2 Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 2H), 6,88 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,80-3,70 (м, 2H), 3,55-3,34 (м, 2H), 2,95-2,78 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,53-2,46 (м, 1H), 2,46-2,38 (м, 2H), 2,10-1,91 (м, 3H), 1,89-1,54 (м, 5H).

## Приклад 98

(4-Етил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон

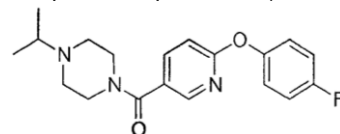


MC (ESI): маса для  $C_{19}H_{22}FN_3O_2$ , обчислено: 343,2;  $m/z$  знайдено: 344,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР

( $CDCl_3$ ): 8,25 (ушир.с, 1H), 7,88-7,56 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 4H), 6,97 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,87-3,72 (м, 2H), 3,63-3,48 (м, 2H), 2,87-2,76 (м, 1H), 2,75-2,49 (м, 5H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,16-1,00 (м, 3H).

## Приклад 99

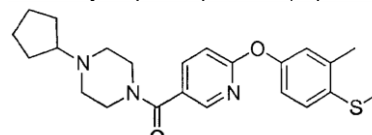
[6-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метанон



MC (ESI): маса для  $C_{19}H_{22}FN_3O_2$ , обчислено: 343,2;  $m/z$  знайдено: 344,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,24-8,21 (м, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,12 (ушир.с, 2H), 7,11-7,08 (м, 2H), 6,98-6,94 (м, 1H), 3,93-3,63 (м, 2H), 3,61-3,36 (м, 2H), 2,80-2,67 (м, 1H), 2,66-2,37 (м, 4H), 1,04 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H).

## Приклад 100

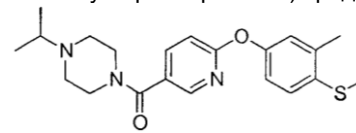
(4-Циклопентилпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон



MC (ESI): маса для  $C_{23}H_{29}N_3O_2S$ , обчислено: 411,2;  $m/z$  знайдено: 412,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,26 (дд,  $J=2,4$ , 0,8 Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,21 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,03-6,92 (м, 3H), 3,95-3,36 (м, 4H), 2,69-2,41 (м, 7H), 2,35 (с, 3H), 1,93-1,80 (м, 2H), 1,78-1,62 (м, 3H), 1,62-1,49 (м, 2H), 1,46-1,32 (м, 2H).

## Приклад 101

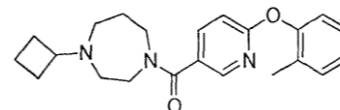
(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)-[6-(3-метил-4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон



MC (ESI): маса для  $C_{21}H_{27}N_3O_2S$ , обчислено: 385,2;  $m/z$  знайдено: 386,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,26 (дд,  $J=2,4$ , 0,8 Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,21 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,01-6,94 (м, 3H), 3,88-3,35 (м, 4H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,66-2,41 (м, 7H), 2,35 (м, 3H), 1,05 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H).

## Приклад 102

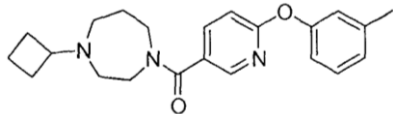
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-о-толілокси)піридин-3-іл)метанон



MC (ESI): маса для  $C_{21}H_{27}N_3O_2S$ , обчислено: 365,2;  $m/z$  знайдено: 366,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,25 (ушир.с, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,94-6,90 (м, 1H), 3,81-3,73 (м, 2H), 3,60-3,50 (м, 2H), 2,98-2,82 (м, 1H), 2,67-2,59 (м, 1H), 2,54-2,39 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,12-1,93 (м, 3H), 1,92-1,54 (м, 5H).

## Приклад 103

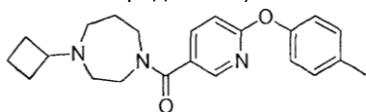
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-м-толілоксипіридин-3-іл)метанон



MC (ESI): маса для  $C_{21}H_{27}N_3O_2S$ , обчислено: 365,2;  $m/z$  знайдено: 366,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,26 (ушир.с, 1H), 7,78 (дд,  $J=8,4$ , 2,4 Гц, 1H), 1,32-1,21 (м, 1H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,97-6,90 (м, 3H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,59-3,47 (м, 2H), 2,95-2,78 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,54-2,39 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,11-1,91 (м, 3H), 1,90-1,56 (м, 5H).

Приклад 104

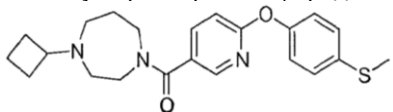
(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-(6-п-толілоксипіридин-3-іл)метанон



MC (ESI): маса для  $C_{21}H_{27}N_3O_2S$ , обчислено: 365,2;  $m/z$  знайдено: 366,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,24 (ушир.с, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,05-7,00 (м, 2H), 6,94-6,90 (м, 1H), 3,81-3,70 (м, 2H), 3,59-3,46 (м, 2H), 2,95-2,78 (м, 1H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,55-2,40 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,13-1,91 (м, 3H), 1,91-1,54 (м, 5H).

Приклад 105

(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-метилсульфанілфенокси)піридин-3-іл]метанон



MC (ESI): маса для  $C_{22}H_{27}N_3O_2S$ , обчислено: 397,2;  $m/z$  знайдено: 398,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,25 (ушир.с, 1H), 7,78 (дд,  $J=8,4$ , 2,4 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,97-6,90 (м, 1H), 3,83-3,70 (м, 2H), 3,59-3,46 (м, 2H), 2,97-2,77 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,55-2,38 (м, 6H), 2,11-1,91 (м, 3H), 1,91-1,52 (м, 5H).

Приклад 106

(4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон

5-Бром-2-(4-фторфенокси)піридин (27,2 мг, 0,102 ммоль) розчиняли в  $Et_2O$  (0,8 мл). Суміш охолоджували до  $-78^\circ C$ . Потім додавали н-бутиллітій (0,040 мл, 2,5М у гексані), і реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин при  $-78^\circ C$ . Потім у суміш барботували газ  $CO_2$  (із сухого льоду, пропущеного через молекулярні сита 4Å), і реакційну суміш залишали на 3 хвилини для нагрівання до  $23^\circ C$ . Розчинники видаляли шляхом перегонки, а потім додавали ДХМ (0,5 мл), ДМФ (0,05 мл) і оксалілхлорид (0,070 мл, 2,0М у ДХМ). Суміш перемішували протягом 3 хвилин, а потім, після розчинення в ДХМ (0,5 мл), до реакційної суміші додавали біс-НCl-сіль циклобутиладіазепіну (27,6 мг, 0,122 ммоль) і  $iPr_2NEt$  (0,1 мл). Суміш перемішували протягом 3 хвилин при  $23^\circ C$  і концентрували. ВЕРХ-аналіз вказував на вихід 80%. Після проведення хроматографії на  $SiO_2$  одержували 21,5 мг (57%) вказаної в заголовку сполуки, яка мала чистоту  $>90\%$ , на що вказував ЯМР.

Примітка: Синтез може бути також здійснений з використанням  $CO_2$  з одержанням С-міченого аналога вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 107

Моногідрат гідрохлориду (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону

Стадія А. трет-Бутиловий ефір 4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти. 3-літрову 3-горлу круглодонну колбу під позитивним тиском азоту оснащували механічною мішалкою й у цю колбу завантажували трет-бутилгомопіперазин-1-карбоксилат (1-ВOC-гомопіперазин) (73,0 г, 365,0 ммоль) і безводний дихлоретан (800 мл). До цього перемішаного розчину додавали циклобутанон (25,5 г, 363,8 ммоль). Блідо-жовту реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім протягом 1 години порціями додавали триацетоксиборгідрид натрію (92,5 г, 436,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин. Потім до реакційної суміші додавали 1Н водний NaOH (225 мл), і суміш перемішували протягом 1 години. Фази розділяли, і водний шар екстрагували дихлоретаном ( $2 \times 100$  мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим водним NaCl ( $1 \times 250$  мл), сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і фільтрували. Розчинник видаляли на роторному випарнику при зниженому тиску й одержували неочищений продукт у вигляді світло-жовтої напівтвердої речовини (92,4 г, 98%).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.ч.: 3,59-3,40 (м, 4H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,59-2,43 (м, 4H), 2,12-2,03 (м, 2H), 2,00-1,83 (м, 4H), 1,76-1,55 (м, 2H), 1,51-1,41 (с, 9H). MC  $m/z$  (ESI+): 255,2 ( $M+H^+$ ).

Стадія В. Дигідрохлорид 1-циклобутил-[1,4]діазепану. 1-літрову 3-горлу круглодонну колбу оснащували механічною мішалкою й зворотним холодильником. Потім у колбу завантажували суспензію неочищеного трет-бутилового ефіра 4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (92,4 г, 363,8 ммоль) у суміші діоксан/MeOH (100 мл/50 мл). Після цього, при інтенсивному механічному перемішуванні додавали HCl (4М у діоксані, 250 мл), а потім реакційну суміш нагрівали приблизно до  $55^\circ C$  на масляній бані. У результаті утворювався світлий оранжево-жовтий розчин. Реакційну суміш витримували протягом 16 годин приблизно при  $55^\circ C$ . Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш у вигляді густої суспензії переносили в 2-літрову колбу-збірник і концентрували з одержанням пастоподібної твердої речовини. Потім додавали метил-трет-бутиловий ефір (200 мл), і суспензію перемішували приблизно при  $55^\circ C$  на масляній бані протягом 1 години. Розчинник видаляли на роторному випарнику при зниженому тиску з одержанням продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (81,2 г, 98%).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  м.ч.: 11,92 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 3,76-3,03 (м, 9H), 2,43-2,33 (м, 2H), 2,17-2,15 (м, 4H), 1,75-1,60 (м, 2H). MC  $m/z$  (ESI+): 155,1 ( $M+H^+$ ).

Стадія С. (6-Хлорпіридин-3-іл)-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанон. 5-літрову 3-горлу круглодонну колбу оснащували механічною мішалкою й термopарою, а потім у цю колбу завантажували

дигідрохлорид 1-циклобутил-[1,4]діазепану (110,0 г, 484,6 ммоль), 1н NaOH (1400 мл) і ізопропілацетат (600 мл). Потім через краплинну лійку додавали попередньо охолоджений (0°C) розчин 6-хлорнікотинілхлориду (82,7 г, 470,0 ммоль) в ізопропілацетаті (800 мл) так, щоб температура реакційної суміші становила 5-10°C. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 2 годин (рН реакційної суміші становив приблизно 5,6). Реакційну суміш підлугували 2н водним NaOH (до рН приблизно 13). Потім фази розділяли, і водний шар екстрагували ізопропілацетатом (2×300 мл). У процесі екстрагування спостерігалось утворення деякої кількості червоно-коричневої пластівчастої речовини. Органічні шари об'єднували й фільтрували через шар діатомової землі. Фільтрат промивали насиченим водним NaCl (1×300 мл) і сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрації й видалення розчинника на роторному випарнику при зниженому тиску одержували неочищений продукт у вигляді червоно-коричневого масла (126,0 г, 91%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч.: 8,45 (м, 1 H), 7,74 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,53-3,45 (м, 2H), 3,05-2,80 (м, 1H), 2,70 (ушир.с, 1H), 2,62-2,45 (м, 3H), 2,10-1,56 (м, 8H). MS m/z (ESI+): 294,1 (M+H<sup>+</sup>). ВЕРХ (Метод В): R<sub>t</sub> = 6,06 хв.

Стадія D. (4-Циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон. 5-літрову 3-горлу круглодонну колбу при позитивному тиску азоту оснащували механічною мішалкою, термopарою й зворотним холодильником. У цю колбу завантажували безводний DMA (625 мл), 4-фторфенол (57,3 г, 511,6 ммоль) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (278,0 г, 853,3 ммоль). Жовту суспензію перемішували протягом 15 хвилин, після чого через краплинну лійку протягом 0,5 години додавали розчин неочищеного (6-хлорпіридин-3-іл)-(4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)метанону (125,0 г, 426,6 ммоль) у безводному DMA (625 мл). Реакційну суміш нагрівали приблизно до 100°C і витримували при цій температурі протягом 12 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й фільтрували через шар діатомової землі (3"-шар в 600-мілілітровій фриті із грубого скла), і цей шар промивали DMA (2×125 мл). Фільтрат розбавляли крижаною водою (приблизно 1 л) і 2н водним NaOH (500 мл). рН реакційної суміші становив приблизно 13. Для зручності реакційну суміш розділяли приблизно на дві однакові частини. Кожну частину екстрагували MTBE (3×300 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували на роторному випарнику при зниженому тиску з одержанням густого жовтогарячого масла. ВЕРХ-аналіз неочищеного продукту вказував на пік приблизно через 9,18 хв. Неочищений продукт розчиняли в безводному Et<sub>2</sub>O (1 л) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. У результаті осаджувалася світло-жовта тверда речовина, і цю речовину збирали фільтрацією (приблизно 8,5 г). <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (D<sub>2</sub>O) цієї твердої речовини був майже аналогічний спектру продукту. Після перемішування твердої речовини у водній HCl пік, що з'явився

через 9,18 хвилин, повільно зникав, і одночасно з'являвся пік, що спостерігався через 7,30 хвилин (потрібний продукт). Цей продукт, приблизно, утворював комплекс із осушувачем (MgSO<sub>4</sub>). У цьому випадку рекомендується азеотропне сушіння або використання сульфату натрію як осушувача. Тверду речовину збирали й одержували вказану в заголовку сполуку (120 г, 76% після розтирання з Et<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч.: 8,23 (ушир.с, 1H), 7,79 (дд, J=8,48, 2,39 Гц, 1H), 7,11-7,10 (м, 4H), 6,95 (д, J= 8,48 Гц, 1H), 3,76 (т, J=5,84 Гц, 2H), 3,55-3,50 (м, 2H), 2,90-2,84 (м, 1H), 2,61 (т, J=4,71 Гц, 1H), 2,55-2,37 (м, 3H), 2,06-1,92 (м, 3H), 1,88-1,56 (м, 5H). MS m/z (ESI+): 370,1 (M+H<sup>+</sup>). ВЕРХ (метод В). R<sub>t</sub> = 7,30 хв.

Стадія E. Моногідрат гідрохлориду (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону. 3-літрову 3-горлу круглодонну колбу оснащували механічною мішалкою, краплинною лійкою й термopарою. У колбу завантажували розчин неочищеного (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону (118,0 г, 319,8 ммоль) в етанолі/Et<sub>2</sub>O (1:1, 800 мл). Реакційну посудину охолоджували приблизно до 5°C на бані із крижаною водою. Потім через краплинну лійку протягом 30 хвилин по краплях додавали HCl (2M в Et<sub>2</sub>O, 152 мл, 304 ммоль, 0,95 екв.). Отриману суспензію перемішували протягом 2 годин, а потім розбавляли Et<sub>2</sub>O (200 мл). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суспензію знову охолоджували до 0°C, а потім витримували при цій температурі протягом 2 годин при перемішуванні, після чого фільтрували. Осад на фільтрі подрібнювали й промивали Et<sub>2</sub>O/EtOH (60:40, 100 мл × 3), після чого продукт сушили в умовах побутового вакууму протягом 1 години, а потім у вакуумній печі при 50°C протягом 48 годин. Продукт (113,5 г) суспендували в Et<sub>2</sub>O (2 л) і перемішували (механічною мішалкою) протягом 6 годин. Суспензію фільтрували, а потім осад на фільтрі подрібнювали й промивали Et<sub>2</sub>O (3×100 мл). Продукт сушили у вакуумній печі при 45°C протягом 16 годин (106,8 г, 82%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ м.ч.: 8,09-8,05 (м, 1H), 7,88-7,81 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 4H), 7,02 (д, J=8,64 Гц, 1H), 4,15-4,10 (м, 1H), 3,87-3,39 (м, 6H), 3,07-2,90 (м, 2H), 2,28-1,99 (м, 6H), 1,75-1,63 (м, 2H). MS m/z (ESI+): 370,1 (M+H<sup>+</sup>). ВЕРХ (метод В): R<sub>t</sub> = 7,13 хвилин. Аналіз для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O (моногідрохлорид-моногідрат), обчислено: C, 59,50; H, 6,42; N, 9,91, знайдено: C, 59,36; H, 6,66; N, 9,98.

#### Приклад 108

Моногідрат гідрохлориду (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону (альтернативний метод)

Стадія A. Етил 6-(4-фторфенокси)нікотинат. В 2-літрову 3-горлу круглодонну колбу, оснащену механічною мішалкою, термopарою й холодильником, додавали ДМФ (194 мл), етил 6-хлорнікотинат (100,00 г, 0,522 моль) і 4-фторфенол (65,09 г, 0,575 моль). Після перемішування протягом 5-10 хвилин утворювався коричневий розчин. До цього розчину додавали одну порцію Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (189,19 г, 0,575 моль). За 10 хвилин, за відсутності зовніш-

нього нагрівання, температура реакції підвищувалася з 20°C до 30°C, а потім вона починала знижуватися. Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2-3 годин, і внутрішня температура реакції знову знижувалася до 23-25°C. Після цього реакційну суміш нагрівали до 60°C і перемішували протягом 18-20 годин. ВЕРХ-аналіз вказував на завершення реакції. Нагрівальний кожух знімали, і реакційну суміш охолоджували до 25-30°C. До суміші протягом 5 хвилин додавали деіонізовану воду (145,5 мл) у стаціонарному потоці, у результаті чого спостерігалася слабка екзотермічна реакція. Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 15-20 хвилин. Потім додавали дві додаткові порції деіонізованої води (по 145,5 мл кожної), і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 15-30 хвилин. рН суспензії становив приблизно 9-10. Твердий продукт збирали шляхом вакуумної фільтрації й ретельно промивали порціями деіонізованої води. Осад на фільтрі сушили у фільтрувальній лійці шляхом пропускання через неї повітря протягом 24 годин. Отриманий продукт виділяли у вигляді білої твердої речовини (133,6 г). т.пл.: 68,0°C (по ДСК). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,81 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,12 (ушир.с, 2H), 7,10 (д, J=1,0 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,38 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,38 (т, J=7,1 Гц, 3H). МС (ESI): M+H<sup>+</sup> = 262,1.

Стадія В. [1,4]діазепан-1-іл-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон. В 5-літрову 4-горлу круглодонну колбу, оснащену зовнішньою охолодною банею, верхньою мішалкою, термометром і краплинною лійкою, в атмосфері азоту завантажували ТГФ (2 л), розчин гомопіперазину (234,4 г, 2,34 моль) у ТГФ (20 мл) і етил 6-(4-фторфенокси)нікотинат (сухий; 251,34 г, 0,962 моль). Суміш перемішували для розчинення твердих речовин, у результаті чого утворювався злегка мутнуватий розчин. Суміш охолоджували приблизно до 0°C і за допомогою краплинної лійки протягом періоду часу приблизно від 0,75 до 1 години обробляли гексилітєм (440,41 г, 1,43 моль). Швидкість додавання й зовнішнє охолодження регулювали так, щоб внутрішня температура реакції становила 0-10°C. Після завершення додавання гексилітію реакційну суміш нагрівали приблизно до 25°C і проводили ВЕРХ-моніторинг до повної витрати складного ефіру (приблизно 2 години). Суміш охолоджували приблизно до 15°C, і реакцію гасили водою (1 л). Фази розділяли, і кількість продукту у водній фазі оцінювали за допомогою ВЕРХ, а потім видаляли. Водну фазу екстрагували, але необов'язково, МТВЕ (1/4 об'єму). Основну водну фазу відкидали, а об'єднані органічні фази екстрагували HCl (2н, 600 мл) (рН водної фази становив приблизно 2-3). Потім фази розділяли, і органічну фазу екстрагували HCl (2н, 200 мл). Органічну фазу відкидали. Водні екстракти об'єднували й залишали на декілька годин для кристалізації якого-небудь {4-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-карбоніл]-[1,4]діазепан-1-іл]-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону (діамідного побічного продукту), який залишився, у вигляді тонкодисперсної твердої речовини. Цю тверду

речовину видаляли шляхом фільтрації через скловолоконний фільтр, і фільтрат екстрагували МТВЕ (7×180 мл) для видалення якого-небудь діаміду, який залишилося. Водну фазу обробляли NaOH (50% мас/мас; 175,4 г, 2,19 моль). Після підвищення рН до значення вище 9, другу рідку фазу відділяли. Дві фази розділяли, і водну фазу екстрагували EtOAc (2×150 мл). Органічні фази, отримані з підлугованих водних екстрактів, об'єднували й промивали насиченим водним NaCl (100 мл). Після повного розділення фаз органічну фазу вміщували в перегінний апарат і обробляли EtOAc (100 мл). Надлишок EtOAc піддавали перегонці при атмосферному тиску для азеотропного видалення води. Потім знову завантажували декілька порцій EtOAc (600 мл), і перегонку продовжували (повторювали доти, поки аналіз Карла-Фішера не вказував на вміст менше 0,8% води в залишковому продукті, який був присутнім у посудині). Цей залишок піддавали гарячій фільтрації для видалення NaCl, і фільтрат перемішували протягом декількох годин до утворення великої кількості твердої речовини. Отриману суміш протягом приблизно 1 години повільно обробляли гептаном (500 мл), а потім залишали ще на одну годину для перемішування. Тверду речовину виділяли шляхом фільтрації й сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки (168,9 г). Т. пл.: 95,4°C (по ДСК). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,24 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=2,2, 8,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 2H), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,76 (ушир.м, 2H), 3,51 (ушир.м, 2H), 3,60 (ушир.м, 1H), 2,90 (ушир.м, 3H), 1,90 (ушир.м, 1H), 1,80 (ушир.с, 3H).

Стадія С. Моногідрат гідрохлориду (4-циклобутил-[1,4]діазепан-1-іл)-[6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанону. В 3-літрову 3-горлу круглодонну колбу, оснащену механічною мішалкою, термopарою й холодильником, завантажували EtOAc (1080 мл) і (1,4-діазепан-1-іл)-(6-(4-фторфенокси)піридин-3-іл)метанон (136,2 г, 0,428 моль). Отриману суспензію нагрівали до 32-35°C для розчинення всіх твердих речовин. Потім розчин охолоджували до 5-10°C, обробляли циклобутаном (36,33 г, 0,513 моль), і суміш перемішували при 5-10°C протягом 5-10 хвилин. До розчину при 5-10°C декількома порціями протягом 15-20 хвилин додавали триацетоксиборгидрид натрію (143,09 г, 0,641 моль). Температуру реакції підтримували нижче 15°C за допомогою охолодної бані й шляхом регуляції швидкості додавання. Отриману суспензію перемішували при 15°C протягом 10-15 хвилин, а потім при кімнатній температурі (20-24°C) протягом 2,5-3 годин. Після того як ВЕРХ-аналіз указав на завершення реакції (<1% площі вихідної сполуки), реакцію гасили розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164,15 г, 1,175 моль) у деіонізованій воді (540 мл). Внутрішня температура реакції підвищувалася з 22°C до 30°C з легким виділенням газу. Суміш перемішували протягом 20-30 хвилин (рН приблизно 10). Органічний шар відділяли й потім промивали деіонізованою водою (3×540 мл). Органічний шар фільтрували через шар діатомової землі (10 г), промивали EtOAc (270 мл). Об'єднаний органічний шар аналізували за допомогою ВЕРХ (цей шар містив 143,88 г вільної основи,

вихід неочищеного продукту становив 90%). Розчин розбавляли абсолютним EtOH (270 мл). Потім до цього розчину повільно додавали концентрований водний розчин HCl (0,95 екв. вільної основи, на що вказував ВЕРХ-аналіз; 36,73 г, 0,368 моль) в абсолютному етанолі (67 мл), і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі (22-24°C). Через 20-30 хвилин суміш ставала мутною, і продукт повільно кристалізувався. Після перемішування при кімнатній температурі (22-24°C) протягом 20-24 годин твердий продукт збирали шляхом вакуумної фільтрації. Осад на фільтрі промивали декількома порціями EtOAc (540 мл) і сушили на повітрі протягом 30 хвилин. Сирий осад на фільтрі переносили в скляну чашку й сушили у вакуумній печі при 50°C протягом 20-24 годин. <sup>1</sup>H-ЯМР-аналіз твердого продукту вказував на зникнення залишкових розчинників. Потім твердий продукт знову гідратували в герметично закритій печі при кімнатній температурі в присутності наси-

ченого розчину ZrCl<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O (100,0 г, 0,348 моль) у деіонізованій воді (200 мл) протягом 24-48 годин з одержанням моногідрату. Цей продукт виділяли у вигляді білої твердої речовини (125,0 г). Аналіз Карла-Фішера: ~4,25% води. Т.пл.: 143,4°C (по ДСК у закритій чашці). <sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO): δ 11,40 (ушир.с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,97 (ушир.с, 1H), 7,24 (м, 4H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,12 (ушир.м, 1H), 3,64 (ушир.м, 3H), 3,36 (ушир.м, 3H), 2,98 (ушир.м, 2H), 2,44 (ушир.м, 3H), 2,13 (ушир.м, 3H), 1,66 (ушир.м, 2H). МС (ESI): M+H<sup>+</sup> = 370,2,

#### Біологічні методи

Зв'язування з H<sub>3</sub>-рецептором (людським)

Зв'язування сполук із клонованими людськими H<sub>3</sub>-рецепторами, які стабільно експресуються в клітинах SK-N-MC, здійснювали як описано Barbier, A.J. et al. (Br. J. Pharmacol. 2004, 143(5), 649-661). Дані для сполук, які тестуються у цьому аналізі, представлені в таблиці 1 як середнє з отриманих результатів.

Таблиця 1

Пр. №	Людський H <sub>3</sub> , K <sub>i</sub> (нМ)	Пр. №	Людський H <sub>3</sub> , K <sub>i</sub> (нМ)	Пр. №	Людський H <sub>3</sub> , K <sub>i</sub> (нМ)
1	29	36	1	71	2
2	56	37	5	72	2
3	66	38	6	73	4
4	56	39	1	74	7
5	71	40	1	75	9
6	32	41	4	76	19
7	57	42	12	77	22
8	68	43	299	78	24
9	11	44	327	79	10
10	10	45	34	80	253
11	7	46	202	81	3
12	5	47	357	82	1
13	6	48	67	83	1
14	2	49	115	84	2
15	8	50	18	85	1
16	2	51	2	86	1
17	5	52	4	87	98
18	2	53	49	88	59
19	4	54	104	89	28
20	1	55	21	90	19
21	2	56	5	91	3
22	180	57	3	92	250
23	3	58	10	93	58
24	1	59	3	94	3
25	1	60	29	95	1
26	1	61	6	96	1
27	4	62	36	97	1
28	13	63	32	98	19
29	1	64	165	99	28
30	1	65	2	100	98
31	4	66	1	101	59
32	4	67	2	102	1
33	1	68	2	103	1
34	5	69	2	104	2
35	3	70	2	105	11

Зв'язування з H<sub>3</sub>-рецептором (щурячим)

Головний мозок щурів без мозочка (Zivic Laboratories Inc., Pittsburgh, PA) гомогенізували в

50 мМ Тріс-HCl/5 мМ EDTA і центрифугували при 1000 об./хв. протягом 5 хвилин. Потім супернатант видаляли й знову центрифугували при 15000



об./хв. протягом 30 хвилин. Осад знову гомогенізували в 50 мМ Тріс/5 мМ EDTA (pH 7,4). Мембрани інкубували з 0,8 нМ N-[<sup>3</sup>H]-α-метилгістаміном у присутності або за відсутності тестованих сполук протягом 60 хвилин при 25°C і збирали шляхом швидкої фільтрації на скловолоконних фільтрах GF/C (попередньо оброблених 0,3% поліетиленіміном), після чого їх чотири рази промивали буфером. Неспецифічне зв'язування оцінювали в присутності 100 мкМ гістаміну. Величину інгібуючої

концентрації (концентрації, яка дає 50%-ну інгібуючу відповідь від максимального ефекту, IC<sub>50</sub>) визначали за допомогою програми побудови кривої в одному вікні (GraphPad, San Diego, CA), і отриманий результат перетворювали у величини K<sub>i</sub> з використанням константи дисоціації N-[<sup>3</sup>H]-α-метилгістаміну (K<sub>d</sub>)=0,8 нМ. Дані для сполук, тестованих у цьому аналізі, представлені в таблиці 2 як середнє з отриманих результатів.

Таблиця 2

Пр. №	Щурячий H <sub>3</sub> , K <sub>i</sub> (нМ)	Пр. №	Щурячий H <sub>3</sub> , K <sub>i</sub> (нМ)
9	130	30	26
11	447	31	39
12	51	32	92
13	54	36	30
14	10	37	130
18	68	39	21
19	66	40	36
20	17	41	75
21	16	51	60
23	70	52	110
24	15	56	179
25	25	57	132
26	16	84	37
27	86	102	17
29	20	105	32

#### Акумуляція циклічного AMP

Були створені сублінії клітин SK-N-MC, які експресували репортерну конструкцію і або людський, або щурячий H<sub>3</sub>-рецептор. Величини pA<sub>2</sub> були

отримані як описано Barbier et al. (2004). Дані для сполук, тестованих у цьому аналізі, представлені в таблиці 3 як середнє з отриманих результатів. (NT = не тестували).

Таблиця 3

Пр. №	Людський pA <sub>2</sub>	Щурячий pA <sub>2</sub>	Пр. №	Людський pA <sub>2</sub>	Щурячий pA <sub>2</sub>
9	8,06	7,35	59	8,51	7,57
11	8,53	NT	61	8,44	7,49
12	8,26	NT	65	8,94	9,18
14	9,26	8,16	66	8,95	7,94
19	9,38	8,48	67	8,87	8,17
24	9,15	8,36	68	8,61	7,80
25	9,22	8,42	70	8,72	7,72
26	9,64	8,67	73	9,51	8,92
29	9,09	8,45	74	8,05	7,44
30	9,27	8,38	83	9,48	8,49
31	8,62	8,12	86	9,48	8,50
39	9,40	8,38	95	9,48	8,50
40	8,88	7,87	97	9,48	8,49
51	8,64	7,66	102	9,70	8,92
56	8,63	7,86	104	9,14	8,37

NT = не тестували