

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192216** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2023.03.31(22) Дата подачи заявки
2021.09.01

(51) Int. Cl. *C07D 207/09* (2006.01)
C07D 211/34 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4462 (2006.01)
A61K 31/4465 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

(54) **(АЗАЦИКЛОАЛКИЛ)МЕТОКСИ-ЗАМЕЩЕННЫЕ БЕНЗАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ
МОДУЛЯТОРОВ АССОЦИИРОВАННОГО СО СЛЕДОВЫМИ АМИНАМИ РЕЦЕПТОРА
1 (TAAR1)**

(96) **2021000085 (RU) 2021.09.01**

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ЭКСЕЛЛЕНА РИСЕЧ ЭНД
ДЕВЕЛОПМЕНТ" (RU)**

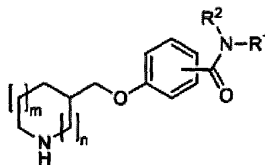
(72) Изобретатель:

**Гайнетдинов Рауль Радикович,
Герасимов Андрей Сергеевич, Лукин
Алексей Юрьевич, Красавин Михаил
Юрьевич, Журило Николай Ильич
(RU)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Описаны (азациклоалкил)метокси-замещенные бензамиды общей формулы 1 и их фармацевтически приемлемые соли, которые являются модуляторами ассоциированного со следовыми аминами рецептора 1 (TAAR1)



Предложен способ получения соединений формулы 1, фармацевтическая композиция на их основе и применение указанных соединений и фармацевтической композиции для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, таких как психические расстройства, когнитивные расстройства, метаболические расстройства, неврологические и нейродегенеративные заболевания.

A1**202192216****202192216****A1**

(АЗАЦИКЛОАЛКИЛ)МЕТОКСИ-ЗАМЕЩЕННЫЕ БЕНЗАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АССОЦИИРОВАННОГО СО СЛЕДОВЫМИ АМИНАМИ РЕЦЕПТОРА 1 (ТААР1)

Область техники

Настоящее изобретение относится к (азациклоалкил)метокси-замещенным бензамидам или их фармацевтически приемлемым солям, проявляющим свойства агониста рецептора следовых аминов ТААР1, способу их получения, фармацевтической композиции на их основе и их применению.

Уровень техники

Открытие в 2001 году нового класса моноаминергических рецепторов, сопряженных с G белками (G protein-coupled receptors, GPCRs) – рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами (Trace Amine-Associated Receptors, TAARs, 9 генов идентифицированы у человека, ТААР1-ТААР9) проложило путь для понимания функциональной роли эндогенных Следовых Аминов (Trace amines, TA) в физиологии и патологии млекопитающих [Borowsky et al. 2001; Bunzow et al., 2001; Berry et al., 2017]. Следовые Амины, такие как β-фенилэтиламин (PEA), тирамин, триптамин и октопамин, структурно близки к классическим моноаминам и играют важную роль в физиологии беспозвоночных, но их функции в организме млекопитающих, где они представлены в «следовых» количествах, остаются неизвестными. Определение роли этих аминов и их рецепторов в физиологии млекопитающих могли бы объяснить многие загадки патологии и фармакологии моноаминергической синаптической передачи [Sotnikova et al., 2008]. В целом, ТА присутствуют в ЦНС и функционируют параллельно с моноаминергическими путями. ТА структурно связаны, ко-локализуются и выделяются вместе с биогенными аминами и нейротрансмиттерами. Считается, что ТА обладают нейромодуляторными функциями классических нейротрансмиттеров, таких как дофамин, серотонин и норадреналин, на уровень которых влияют все антидепрессанты и антипсихотические препараты, используемые в настоящее время в клинической практике. Дисфункции в физиологии ТА уже давно ассоциируются с шизофренией и расстройствами настроения. Показано, что повышение уровня PEA в моче, изменения в метаболизме триптамина и тирамина, и изменения в ферментах, участвующих в синтезе и катаболических путях данных аминов, связано с шизофренией. Для объяснения причин

развития депрессии четыре десятилетия назад была разработана REA гипотеза, утверждающая, что дефицит REA связан с эндогенной депрессией: пилотные исследования показали, что применение этого амина или его предшественника снижают симптомы депрессии. Изменённые уровни следовых аминов были обнаружены также у пациентов, страдающих синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), болезнью Паркинсона и некоторыми другими заболеваниями головного мозга [Lindemann & Hoener, 2005]. Таким образом, считается, что идентификация новых лигандов TA рецепторов может привести к разработке лекарств, действие которых направлено на эту новую нейромодуляторную систему.

Наиболее изученным рецептором среди TAAR является TAAR1, который является новой мишенью для фармакологии широкого спектра психических, неврологических и метаболических расстройств, и вещества, воздействующие на TAAR1, уже находятся на стадии клинических испытаний [Revel et al. 2011; Revel et al. 2012; Berry et al., 2017]. TAAR1 является доказанной мишенью для эндогенных TA. Ген TAAR1 экспрессируется в структурах головного мозга, связанных с психическими расстройствами, в частности в таких ключевых областях, где происходит модуляция дофамина (вентральная область покрышки) и серотонина (ядро шва ствола мозга), а также в миндалевидном теле, гипоталамусе, прилежащем ядре, энторинальной и фронтальной коре и основании гиппокампа. Таким образом, даже при отсутствии нарушений в работе TA, нейромодуляторное воздействие на моноаминергические пути может предсказуемо привести к улучшению состояния психического здоровья. Недавно были разработаны несколько молекул агонистов TAAR1 и линия мышей, лишенных TAAR1 (TAAR1-KO мыши) [CA2856204; WO2016016292A1; WO2008052907A1; WO2008046757A1]. Их использование в исследованиях показали, что TAAR1 агонисты должны быть эффективными при лечении психических и ряда других расстройств, таких как шизофрения, депрессия, СДВГ, наркомании, болезни Паркинсона, нарушения сна, причем действуя как непосредственно, так и косвенно, путем воздействия на моноаминергические пути [Revel et al. 2011; Revel et al. 2012]. Также высокий уровень экспрессии TAAR1 был обнаружен в поджелудочной железе, желудке и кишечнике, и доклинические исследования показали эффективность агонистов TAAR1 при метаболических нарушениях, таких как ожирение и диабет. Показана также экспрессия TAAR1 в лейкоцитах, что предполагает участие этого рецептора в иммунологических процессах [Lam et al., 2015].

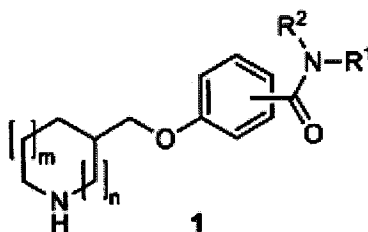
Поиски новых модуляторов рецепторов TAAR1 и их применение в качестве

средств для лечения психических расстройств, когнитивных расстройств, метаболических расстройств, неврологических и нейродегенеративных заболеваний являются весьма актуальными.

Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что (азациклоалкил)метокси-замещенные бензамиды проявляют свойства агониста рецептора следовых аминов TAAR1 и могут быть использованы для лечения заболеваний, опосредованных рецепторами следовых аминов TAAR1. Таким образом, настоящее изобретение относится к ряду (азациклоалкил)метокси-замещенных бензамидов, способу их получения, фармацевтической композиции на их основе и применению указанных соединений.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предложено соединение формулы 1,



или его фармацевтически приемлемая соль,

где n равен 0, 1 или 2;

m равен 0, если n равен 2, или m равен 1, если n равен 0 или 1;

R^1 и R^2 независимо представляют собой:

атом водорода;

C_1 - C_{10} алкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} циклоалкилом;

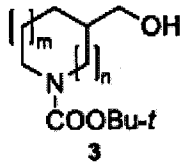
C_3 - C_{10} циклоалкил;

или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 атом азота и необязательно замещенный C_1 - C_{10} алкилом;

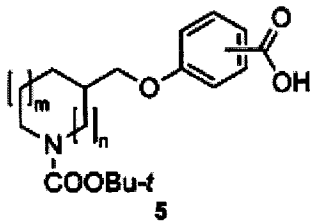
или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 атом азота и 1 гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы 1, включающий

(а) приведение в контакт сложного эфира гидроксibenзойной кислоты и соединения формулы 3



с последующим щелочным гидролизом полученного сложного эфира с образованием соединения формулы 5



(б) приведение в контакт соединения формулы 5, полученного на стадии (а), с аминами общей формулы R^1R^2NH , с последующим удалением защитной трет-бутоксикарбонильной группы с образованием соединения формулы 1.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложено применение соединения формулы 1 или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании изобретения, для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение, описанное в настоящем описании, для применения в лечении заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения, описанного в настоящем описании изобретения, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых

аминов TAAR1, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании изобретения.

Настоящее изобретение также относится к способу активации рецептора следовых аминов TAAR1 путем приведения в контакт указанного рецептора с соединением формулы 1.

Подробное описание изобретения

Ниже приведены определения различных терминов, используемых для описания данного изобретения. Эти определения применимы к терминам, как они использованы в данном описании и формуле изобретения, если иным не ограничены в конкретных случаях, либо по отдельности, либо как часть большей группы. Следует отметить, что в настоящем описании изобретения и формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекстом явно не предусмотрено иное.

Термин «алкил», используемый в настоящем описании, относится к насыщенным углеводородным радикалам с линейной или разветвленной цепью, содержащим от 1 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода, еще более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных радикалов C₁-C₁₀ включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил и *трет*-бутил.

Термин «циклоалкил» означает моновалентную насыщенную карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода, которая может быть моноциклической, бициклической или полициклической. Циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и др.

Термин «гетероциклил» или «гетероциклический» означает ароматическую или неароматическую насыщенную или частично насыщенную моноциклическую или полициклическую систему, содержащую 3 или более атома в цикле, из которых один или более атомов представляют собой гетероатом, такой как, но не ограничиваясь ими, N, O, S. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 5-10-членный гетероциклил, предпочтительно 5-6-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклические группы содержат 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O, S. Гетероциклил может иметь один или несколько

заместителей, таких как C₁-C₁₀ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклиле могут быть окислены до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Примерами гетероциклилов являются пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, и др. Примером замещенного гетероциклила является пиперидинил, замещенный C₁-C₁₀ алкилом.

В настоящем описании изобретения термин «необязательно замещенная» группа относится к замещенной или незамещенной группе и означает, что указанная группа может быть замещена в одном или более положениях 1-3 заместителями. Термины «необязательно замещенный» и «замещенный или незамещенный» могут быть использованы взаимозаменяемо.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения согласно настоящему изобретению могут проявлять свойства таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Поскольку изображенные формулы в описании и формуле изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы соединений, имеющие одно или более применений, описанных в настоящем документе, а также смеси этих различных форм.

Под «фармацевтически приемлемым» подразумеваются вещества, которые не являются биологически или иным образом нежелательными, например, вещество может быть включено в фармацевтическую композицию, вводимую субъекту, без причинения каких-либо нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из других компонентов композиции, в которой он содержится. Когда термин «фармацевтически приемлемый» используется для обозначения вспомогательного вещества, подразумевается, что вспомогательное вещество соответствует требуемым стандартам токсикологических и производственных испытаний.

Термин «субъект» относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо, если не указано иное. Способы, описанные в настоящем описании изобретения, могут быть применены для лечения человека и/или для ветеринарного применения. Согласно

некоторым вариантам реализации субъект является млекопитающим. Согласно некоторым вариантам реализации субъект является человеком.

Термины «терапевтически эффективное количество» и «эффективное количество» используются взаимозаменяемо и относятся к количеству соединения, которое является достаточным для проведения лечения, как определено ниже, при введении пациенту (например, человеку), нуждающемуся в таком лечении, в одной или более дозах. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, веса и/или возраста пациента, тяжести заболевания или способа введения, определяемого квалифицированным врачом, назначающим препарат или предоставляющим уход.

Термин «лечение» означает введение соединения, описанного в настоящем документе, с целью: (i) задержки начала заболевания, то есть предотвращения развития или задержки клинических симптомов заболевания; (ii) ингибирования заболевания, то есть остановки развития клинических симптомов; и/или (iii) облегчения заболевания, то есть вызывания регрессии клинических симптомов или их тяжести.

Термин «вспомогательное вещество» означает фармацевтически приемлемые и фармакологически совместимые наполнители, растворители, разбавители, носители, разрыхлители, скользящие вещества, распределяющие вещества, консерванты, стабилизаторы, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, смазывающие веществарегуляторы пролонгированной доставки и др., выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, моностеарата алюминия и желатина. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие, как оливковое масло) и инъекционные

органические сложные эфиры (такие, как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами разрыхлителей и распределяющих средств являются крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами смазывающих и скользящих веществ являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть составлена в виде пероральной лекарственной формы, такой как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии; сублингвальной или трансбуккальной лекарственной формы; аэрозолей; имплантатов; лекарственной формы для местного, трансдермального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, интраназального, внутриглазного или ректального введения.

Наиболее удобным способом введения обычно является пероральный с использованием обычной суточной схемы приема лекарственных доз, который можно регулировать в зависимости от тяжести заболевания и реакции пациента.

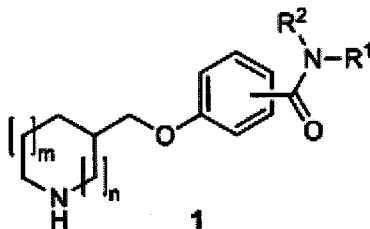
При приготовлении таблеток активный компонент обычно смешивают с носителем, имеющим необходимую связывающую способность, в подходящих пропорциях и спрессовывают в желаемую форму желаемого размера. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, легкоплавкий воск, масло какао и тому подобное. Таблетки могут содержать в дополнение к активному компоненту красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие агенты и тому подобное.

Жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, представляют собой эмульсии, сиропы, эликсиры и водные суспензии. Они включают твердые лекарственные формы, которые предназначены для превращения в жидкие препараты непосредственно перед использованием. Эмульсии могут быть приготовлены в растворах, например, в водных растворах пропиленгликоля или могут содержать эмульгаторы, такие как лецитин, моноолеат сорбита или гуммиарабик. Водные суспензии могут быть приготовлены диспергированием тонко измельченного активного компонента в воде с вязкими материалами, такими как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и

другими хорошо известными суспендирующими агентами.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли соединений, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений, или приготовлены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, fumarаты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19).

Настоящее изобретение относится к (азациклоалкил)метокси-замещенным бензамидам, проявляющим свойства агониста рецептора следовых аминов TAAR1, то есть соединениям общей формулы 1



или их фармацевтически приемлемым солям,

где n равен 0, 1 или 2;

m равен 0, если n равен 2, или m равен 1, если n равен 0 или 1;

R^1 и R^2 независимо представляют собой:

атом водорода;

C_1 - C_{10} алкил, необязательно замещенный C_3 - C_{10} циклоалкилом;

C_3 - C_{10} циклоалкил;

или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 атом азота и необязательно замещенный C_1 - C_{10} алкилом;

или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 атом азота и 1 гетероатом,

выбранный из кислорода, серы и азота.

В одном варианте реализации изобретения R^1 и R^2 не могут одновременно представлять собой водород.

В другом варианте реализации изобретения R^1 и R^2 одновременно представляют собой водород.

В другом варианте реализации изобретения R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_1 - C_{10} алкил, предпочтительно C_1 - C_6 алкил.

В другом варианте реализации изобретения R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, предпочтительно C_3 - C_8 циклоалкил.

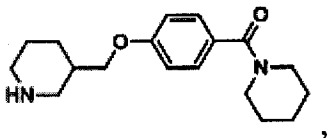
В другом варианте реализации изобретения R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, пиперидинил или морфолинил.

В другом варианте реализации изобретения R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил или пиперидинил, замещенные C_1 - C_{10} алкилом.

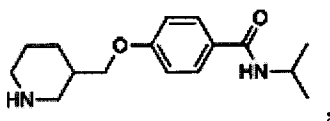
В некоторых вариантах реализации изобретения амидная группа в бензольном ядре соединения формулы 1 расположена в пара- или мета-положении по отношению к метокси-заместителю.

Предпочтительными являются соединения:

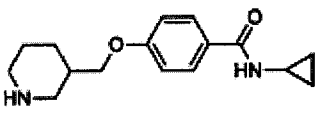
(пиперидин-1-ил)[4-(пиперидин-3-илметокси)фенил]метанон (1.1, TRX-0001):



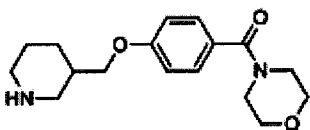
N-изопропил-4-(пиперидин-3-илметокси)бензамид (1.2, TRX-0002):



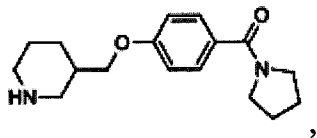
4-(пиперидин-3-илметокси)-*N*-циклопропилбензамид (1.3, TRX-0003):



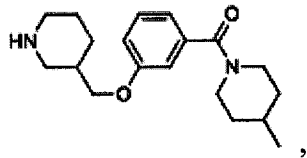
морфолино[4-(пиперидин-3-илметокси)фенил]метанон (1.4, TRX-0004):



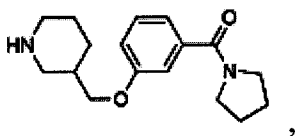
[4-(пиперидин-3-илметокси)фенил](пирролидин-1-ил)метанон (1.5, TRX-0005):



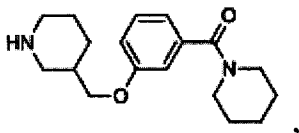
(4-метилпиперидин-1-ил)[3-(пиперидин-3-илметокси)фенил]метанон (1.6, TRX-0006):



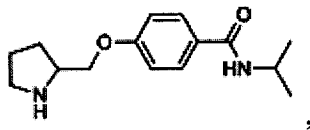
[3-(пиперидин-3-илметокси)фенил](пирролидин-1-ил)метанон (1.7, TRX-0007):



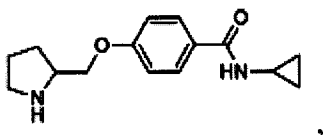
(пиперидин-1-ил)[3-(пиперидин-3-илметокси)фенил]метанон (1.8, TRX-0008):



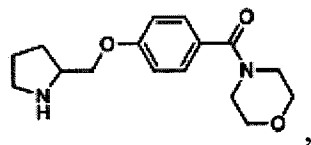
N-изопропил-4-(пирролидин-2-илметокси)бензамид (1.9, TRX-0009):



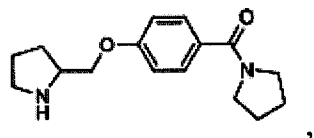
4-(пирролидин-2-илметокси)-*N*-циклопропилбензамид (1.10, TRX-0010):



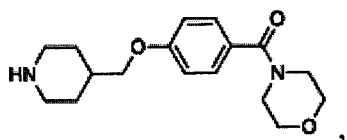
морфолино[4-(пирролидин-2-илметокси)фенил]метанон (1.11, TRX-0011):



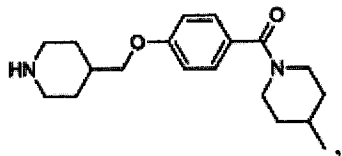
(пирролидин-1-ил)[4-(пирролидин-2-илметокси)фенил]метанон (1.12, TRX-0012):



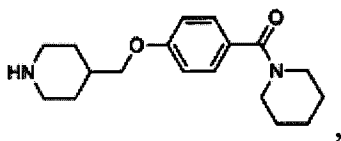
морфолино[4-(пиперидин-4-илметокси)фенил]метанон (1.13, TRX-0013):



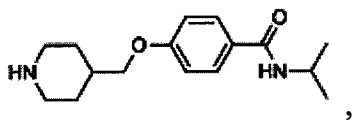
(4-метилпиперидин-1-ил)[4-(пиперидин-4-илметокси)фенил]метанон (1.14, TRX-0014):



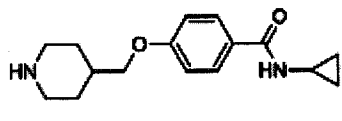
(пиперидин-1-ил)[4-(пиперидин-4-илметокси)фенил]метанон (1.15, TRX-0015):



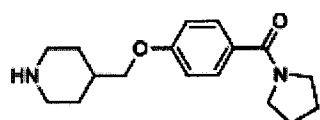
N-изопропил-4-(пиперидин-4-илметокси)бензамид (1.16, TRX-0016):



4-(пиперидин-4-илметокси)-*N*-циклопропилбензамид (1.17, TRX-0017):



[4-(пиперидин-4-илметокси)фенил](пирролидин-1-ил)метанон (1.18, TRX-0018):



В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 1 мг до приблизительно 800 мг, более предпочтительно от приблизительно 10 мг до приблизительно 600 мг.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы 1 или его

фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг.

В некоторых вариантах реализации вспомогательное вещество может быть выбрано из группы, включающей фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель и растворитель.

Количество любого отдельного вспомогательного вещества в композиции будет варьироваться в зависимости от роли вспомогательного вещества, требований к дозировке компонентов активного агента и конкретных потребностей композиции.

Однако, как правило, вспомогательное вещество присутствует в композиции в количестве от приблизительно 1 мас.% до приблизительно 99 мас.%, предпочтительно от приблизительно 5 мас.% до приблизительно 98 мас.%, более предпочтительно от приблизительно 15 мас.% до приблизительно 95 мас.% от общей массы композиции. В целом, количество вспомогательного вещества, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, выбрано из следующего: по меньшей мере приблизительно 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или даже 95% по массе.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть выполнена в виде лекарственных форм, выбранных из группы, включающей таблетки, порошки, гранулы, драже, суспензию, пеллеты, капсулы, саше и инъекционный раствор.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании изобретения, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния,

опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании изобретения.

Как правило, терапевтически эффективное количество соединения формулы 1, или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,1 мг/сутки до 1000 мг/сутки, предпочтительно от приблизительно 1 мг/сутки до приблизительно 800 мг/сутки, более предпочтительно от приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 600 мг/сутки, вводимых либо в виде одной дозы, либо в виде нескольких доз. Согласно некоторым вариантам реализации несколько доз включают две, три или четыре дозы в сутки. Дозировка может быть изменена в зависимости от возраста пациента, массы тела, восприимчивости, симптома или эффективности соединения.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание, расстройство или состояние, опосредованное рецепторами следовых аминов TAAR1, выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое и нейродегенеративное заболевание.

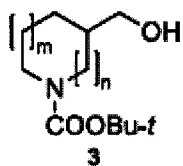
В некоторых вариантах реализации указанное заболевание, расстройство или состояние, опосредованное рецепторами следовых аминов TAAR1, выбрано из группы, включающей депрессию, тревожное состояние, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство, вызванное стрессом, психоз, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсию, мигрень, повышенное артериальное давление, злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновую зависимость, расстройство пищевого поведения, диабет, осложнения вследствие диабета, ожирение, дислипидемию, расстройства, связанные с потреблением и усвоением энергии, расстройство, связанные с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройство сна и циркадных ритмов, а также сердечно-сосудистое расстройство.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ активации рецептора следовых аминов TAAR1 путем приведения в контакт указанного рецептора с соединениями формулы 1.

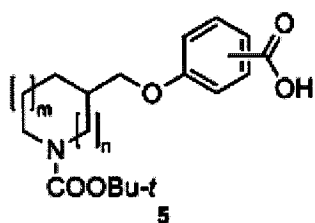
Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ

получения соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(а) приведение в контакт сложного эфира гидроксibenзойной кислоты и соединения формулы 3



с последующим щелочным гидролизом полученного сложного эфира с образованием соединения формулы 5



(б) приведение в контакт соединения формулы 5, полученного на стадии (а), с аминами общей формулы R^1R^2NH с последующим удалением защитной трет-бутоксикарбонильной группы с образованием соединения формулы 1,

где n , m , R^1 и R^2 такие, как указано выше для соединения формулы 1.

В некоторых вариантах реализации, приведение в контакт сложного эфира гидроксibenзойной кислоты с соединением формулы 3 на стадии (а) осуществляют в присутствии трифенилфосфина (PPh_3) и диизопропилазодикарбоксилата (DIAD) при комнатной температуре.

В некоторых вариантах реализации, превращение соединения формулы 5, полученного на стадии (а), в соответствующий амид посредством приведения его в контакт с аминами общей формулы R^1R^2NH на стадии (б) осуществляют в присутствии N,N' -карбонилдиимидазола (CDI) при комнатной температуре.

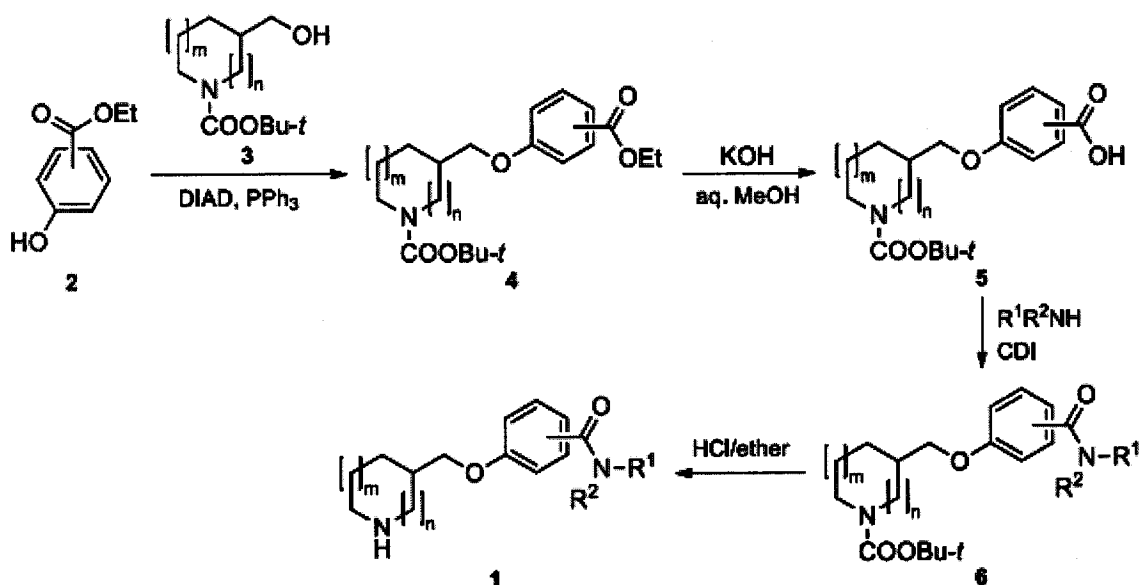
Сложный эфир гидроксibenзойной кислоты представляет собой алкиловый эфир орто-, мета- или пара-гидроксibenзойной кислоты. Предпочтительно, сложный эфир гидроксibenзойной кислоты представляет собой этиловый эфир пара- или мета-гидроксibenзойной кислоты.

Предпочтительно, амины общей формулы R^1R^2NH выбраны из группы, включающей пиперидин, 4-метилпиперидин, изопропиламин, циклопропиламин, морфолин, пирролидин.

Настоящее изобретение далее будет описано разными вариантами реализации изобретения, которые не предназначены для ограничения его объема. Напротив, настоящее изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем формулы изобретения. Таким образом, следующие примеры, которые включают в себя конкретные варианты реализации изобретения, иллюстрируют, но не ограничивают настоящее изобретение.

Пример 1. Общая методика получения соединений общей формулы 1.

Методика получения соединений общей формулы 1 представлена на схеме ниже:



Соединение 5. К раствору спирта 3 (49,5 г, 0,23 моль), фенола 2 (39,5 г, 0,26 моль) и трифенилфосфина (68,2 г, 0,26 моль) прикапывали DIAD (60 г, 0,27 моль). Оставляли перемешивание на ночь. Реакционную массу выливали в 500 мл воды и экстрагировали хлороформом. Объединенные экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью диэтиловый эфир-гексан 1:1. Содержащие продукт фракции упаривали и растворяли в 500 мл метанола, затем прикапывали водный раствор KOH (22 г, 0,4 моль), перемешивали ночь, реакционную массу упаривали, остаток растворяли в 300 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром 2 раза по 200 мл, органические фазы отбрасывали, водную фазу подкисляли 5% водным раствором HCl до pH 4, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

4-[[1-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]метокси}бензойная кислота.
Выход 58,6 г (76 %).

4-[[1-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]метокси}бензойная кислота.

Выход 64,7 г (84%).

3-{[1-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]метокси}бензойная кислота.

Выход 51,6 г (67%).

4-{[1-(*трет*-Бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]метокси}бензойная кислота.

Выход 36,2 г (49%).

Соединение 1. К раствору соединения 5 (16,8 г, 0,05 моль) в сухом CHCl_3 (250 мл) добавляли порциями CDI (9,7 г, 0,06 моль) и смесь перемешивали 1 час. Соответствующий амин (0,07 моль) растворяли в 25 мл CHCl_3 и прикапывали к реакционной смеси. Перемешивали ночь, реакционную массу промывали 5% HCl . Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали. Получившийся остаток растворяли в 25 мл «сухого» диоксана и прикапывали 25 мл 4М раствора HCl в диоксане. Перемешивали ночь, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

Пример 2. Получение (пиперидин-1-ил)[4-(пиперидин-3-илметокси)фенил]метанола гидрохлорида (1.1, TRX-001). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 9,1 г (54%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 – 9.22 (m, 1.9H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 3.49 – 3.15 (m, 6H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 1.85 – 1.28 (m, 10H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 168.8, 159.1, 128.7, 128.6, 114.1, 69.4, 45.3, 45.2, 43.5, 43.2, 32.9, 25.7, 24.7, 24.1, 22.1, 21.1.

MS m/z 303.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 3. Получение *N*-изопропил-4-(пиперидин-3-илметокси)бензамида гидрохлорида (1.2, TRX-0002). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 13,8 г 74%.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 – 9.24 (m, 1.9H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 4.11 – 3.86 (m, 3H), 3.37 – 3.11 (m, 2H), 2.84 – 2.62 (m, 2H), 2.40 – 2.20 (m, 1H), 1.89 – 1.63 (m, 3H), 1.44 – 1.22 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 164.8, 160.5, 129.1, 127.2, 113.8, 69.4, 45.3, 43.2, 40.9, 33.0, 24.7, 22.4, 21.1.

MS m/z 277.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 4. Получение 4-(пиперидин-3-илметокси)-*N*-циклопропилбензамида

гидрохлорида (1.3, TRX-0003). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 7,3 г (47%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 – 9.16 (m, 2H), 8.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 3H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 4.01 – 3.85 (m, 2H), 3.38 – 3.10 (m, 2H), 2.86 – 2.66 (m, 3H), 2.38 – 2.19 (m, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 3H), 1.41 – 1.28 (m, 1H), 0.69 – 0.55 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 167.1, 158.2, 135.8, 129.4, 119.8, 117.3, 113.1, 69.4, 45.3, 43.2, 33.0, 24.7, 23.1, 21.2, 5.7.

MS m/z 275.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 5. Получение морфолино[4-(пиперидин-3-илметокси)фенил]метанона гидрохлорида (1.4, TRX-0004). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 13 г (76%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 – 9.26 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 4.01 – 3.84 (m, 2H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.54 – 3.37 (m, 6H), 3.33 – 3.26 (m, 1H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 3.05 – 3.01 (m, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 3H), 1.39 – 1.27 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 169.0, 159.3, 129.2, 127.7, 114.2, 69.4, 63.2, 45.2, 43.2, 42.6, 32.9, 24.7, 21.1.

MS m/z 305.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 6. Получение [4-(пиперидин-3-илметокси)фенил](пирролидин-1-ил)метанона гидрохлорида (1.5, TRX-0005). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 9,9 г (61%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 – 9.23 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 4.01 – 3.85 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 4H), 3.33 – 3.26 (m, 1H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.32 – 2.26 (m, 1H), 1.89 – 1.71 (m, 7H), 1.40 – 1.28 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 167.9, 159.4, 129.5, 129.2, 113.9, 69.4, 46.1, 45.3, 44.3, 43.2, 33.0, 26.1, 24.7, 23.8, 21.1.

MS m/z 289.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 7. Получение (4-метилпиперидин-1-ил)[3-(пиперидин-3-илметокси)фенил]метанона гидрохлорида (1.6, TRX-0006). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 14,2 г (80%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 – 9.13 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 4.03 – 3.82 (m, 2H), 3.52 – 3.12 (m, 6H), 2.83 – 2.66 (m, 2H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 1.88 – 1.48 (m, 6H), 1.39 – 1.28 (m, 1H), 1.07 – 0.95 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.1 Hz,

3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 168.8, 159.08, 128.7, 128.6, 114.1, 69.4, 45.3, 43.2, 43.0, 33.8, 32.9, 30.5, 30.1, 24.7, 21.6, 21.1.

MS m/z 317.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 8. Получение [3-(пиперидин-3-илметокси)фенил](пирролидин-1-ил)-метанона гидрохлорида (1.7, TRX-0007). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 13,5 г (83%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 – 9.15 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 3H), 4.00 – 3.81 (m, 2H), 3.43 – 3.39 (m, 1H), 3.36 – 3.28 (m, 3H), 3.23 – 3.16 (m, 2H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.38 – 2.18 (m, 1H), 1.92 – 1.61 (m, 7H), 1.43 – 1.22 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 167.9, 158.1, 138.7, 129.5, 119.3, 116.1, 112.8, 69.4, 48.9, 45.9, 45.3, 43.2, 33.0, 25.9, 24.7, 23.8, 21.1.

MS m/z 289.5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 9. Получение (пиперидин-1-ил)[3-(пиперидин-3-илметокси)фенил]метанона гидрохлорида (1.8, TRX-0008). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 6,2 г (37%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 – 9.27 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 3.97 – 3.82 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 4H), 3.32 – 3.16 (m, 4H), 2.85 – 2.66 (m, 2H), 2.38 – 2.19 (m, 1H), 1.89 – 1.66 (m, 2H), 1.58 – 1.31 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 168.5, 158.2, 138.0, 129.7, 118.8, 115.5, 112.4, 69.4, 48.0, 45.3, 43.2, 42.2, 33.0, 26.0, 25.3, 24.7, 24.1, 21.1.

MS m/z 301.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 10. Получение *N*-изопропил-4-(пирролидин-2-илметокси)бензамида гидрохлорида (1.9, TRX-0009). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 7,8 г (52%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 0.9H), 9.33 (s, 0.9H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 4.12 – 4.01 (m, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 2.16 – 1.66 (m, 4H), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 164.7, 159.9, 129.1, 127.6, 114.0, 66.9, 57.7, 44.9, 40.9, 26.4, 23.3, 22.4.

MS m/z 263.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 11. Получение 4-(пирролидин-2-илметокси)-*N*-циклопропилбензамида

гидрохлорида (1.10, TRX-0010). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 11,2 г (75%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.06 – 10.01 (m, 1H), 9.46 – 9.35 (m, 1H), 9.03 – 8.97 (m, 1.5H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 6.70 – 6.95 (m, 2H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 3.90 – 3.79 (m, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 2H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.14 – 1.64 (m, 4H), 0.66 – 0.53 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 167.0, 160.1, 129.2, 127.2, 114.1, 67.0, 57.8, 44.9, 26.5, 23.4, 23.2, 5.8.

MS m/z 261.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 12. Получение морфолино[4-(пирролидин-2-илметокси)фенил]метанона гидрохлорида (1.11, TRX-0011). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 10,5 г (64%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 – 9.42 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 2H), 3.91 – 3.75 (m, 2H), 3.52 – 3.35 (m, 7H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.02 – 1.83 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 168.9, 158.8, 129.1, 128.1, 114.5, 66.9, 63.1, 57.8, 44.9, 42.6, 26.4, 23.3.

MS m/z 291.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 13. Получение (пирролидин-1-ил)[4-(пирролидин-2-илметокси)фенил]метанона гидрохлорида (1.12, TRX-0012). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 9 г (58%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1.8H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.50 – 3.35 (m, 4H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.69 (m, 7H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 167.8, 158.8, 129.9, 129.1, 114.1, 66.8, 57.7, 49.04, 46.06, 44.9, 26.3, 26.1, 23.9, 23.3.

MS m/z 275.6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 14. Получение морфолино[4-(пиперидин-4-илметокси)фенил]метанона гидрохлорида (1.13, TRX-0013). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 8,2 г (48%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 0.9H), 9.08 (s, 0.9H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 4H), 3.45 – 3.37 (m, 4H), 3.29

– 3.14 (m, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 2.11 – 1.93 (m, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.58 – 1.42 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 169.0, 159.5, 129.2, 127.5, 114.2, 71.3, 66.1, 42.5, 33.1, 25.1.

MS m/z 305.5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 15. Получение (4-метилпиперидин-1-ил)[4-(пиперидин-4-илметокси)-фенил]метанона гидрохлорида (1.14, TRX-0014). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 8,9 г (50%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 0.9H), 9.04 (s, 0.9H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 4.32 – 4.28 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 2H), 2.91 – 2.78 (m, 4H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.69 – 1.37 (m, 5H), 1.08 – 0.94 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 168.9, 159.3, 128.8, 128.6, 114.2, 71.4, 42.6, 33.9, 33.1, 30.5, 30.2, 25.1, 21.7.

MS m/z 317.5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 16. Получение (пиперидин-1-ил)[4-(пиперидин-4-илметокси)фенил]метанона гидрохлорида (1.15, TRX-0015). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 10 г (59%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 0.9H), 8.88 (s, 0.9H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.07 – 6.86 (m, 2H), 3.87 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.79 – 3.70 (m, 2H), 3.53 – 3.38 (m, 2H), 3.30 – 3.17 (m, 2H), 3.00 – 2.78 (m, 2H), 2.11 – 1.19 (m, 3H), 1.72 – 1.32 (m, 8H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 168.8, 159.3, 128.7, 128.6, 114.1, 71.3, 42.5, 33.1, 25.7, 25.1, 24.1, 22.1.

MS m/z 303.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 17. Получение *N*-изопропил-4-(пиперидин-4-илметокси)бензамида гидрохлорида (1.16, TRX-0016). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 10,6 г (71%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 0.9H), 9.03 (s, 0.9H), 8.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 2.92 – 2.80 (m, 2H), 2.13 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.59 – 1.45 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 164.8, 160.7, 129.2, 127.1, 113.9, 71.4, 42.6, 40.9,

33.2, 25.1, 22.5.

MS m/z 263.6 ($M+H^+$).

Пример 18. Получение 4-(пиперидин-4-илметокси)-*N*-циклопропилбензамида гидрохлорида (1.17, TRX-0017). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 94 г (60%).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 0.9H), 9.00 (s, 0.9H), 8.36 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 3.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 2H), 2.92 – 2.79 (m, 3H), 2.14 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H), 0.66 – 0.54 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 166.9, 160.1, 129.0, 126.6, 113.8, 71.3, 42.5, 33.1, 25.1, 23.0, 5.7.

MS m/z 275.4 ($M+H^+$).

Пример 19. Получение [4-(пиперидин-4-илметокси)фенил](пирролидин-1-ил)метанола гидрохлорида (1.18, TRX-0018). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 9 г (54%).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 2H), 7.22 – 6.97 (m, 2H), 6.68 – 6.46 (m, 2H), 3.64 – 3.38 (m, 2H), 3.21 – 2.95 (m, 6H), 2.92 – 2.77 (m, 2H), 2.22 – 1.99 (m, 1H), 1.79 – 1.31 (m, 5H), 1.24 – 0.98 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 167.8, 159.5, 129.3, 129.1, 113.8, 71.2, 49.0, 46.0, 42.5, 33.0, 26.0, 25.1, 23.9.

MS m/z 289.4 ($M+H^+$).

Пример 20. Конструирование экспрессирующих плазмид, TAAR и стабильно трансфецированных клеточных линий.

Материалы и методы.

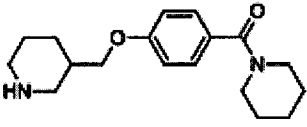
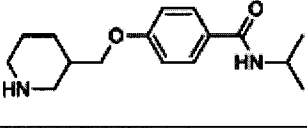
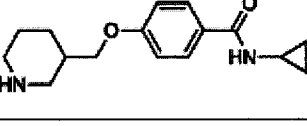
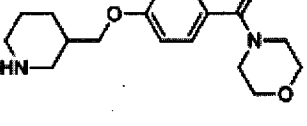
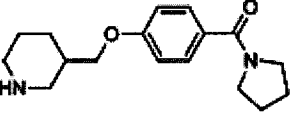
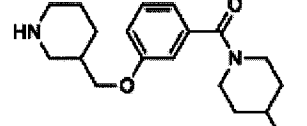
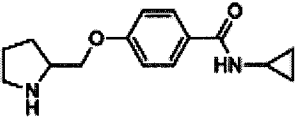
Для проведения экспериментов был получен экспрессионный вектор pchTAAR1, содержащий в своем составе ген рецептора TAAR1 человека. Для изучения изменения концентрации цАМФ в клетках, в ответ на действие различных химических соединений, был использован экспрессионный вектор pEPAС. Он обеспечивает конститутивную экспрессию гибридного гена Rluc-EPAС-YFP, продукт которого является биосенсором мониторинга активации G α s-сигнального пути. В его основе лежит цАМФ-зависимый фактор EPAС1 (Exchange protein activated by cAMP 1), который изменяет свою конформацию в ответ на связывание молекулы цАМФ. Молекулы донора (Rluc) и акцептора (YFP) расположены близко друг к другу в неактивной форме, однако, при связывании биосенсора с цАМФ, они значительно

отдаляются друг от друга (Barak с соавт., 2008). В результате наблюдается снижение резонансного переноса энергии от донора к акцептору. Математически, это выражается в отношении интенсивности люминесценции акцептора (535 нм) к интенсивности люминесценции донора (480 нм), в так называемом соотношении BRET (BRET ratio). Таким образом, при активации Gαs-сигнального пути, возникающего при активации изучаемого рецептора каким-либо лигандом, будет наблюдаться снижение соотношения BRET.

Для проведения BRET культуру клеток HEK293T (ATCC#CRL-3216) выращивали на среде DMEM (Gibco), содержащей 4,5 г/л глюкозы, до достижения конfluence порядка 70 – 90 %. Затем клетки, выросшие на 10 см чашке Петри, котрансфецировали двумя экспрессионными векторами: pchTAAR1 (3 - 5 мкг) и pсЕРАС (3 – 5 мкг) при помощи «липофектамина 2000» (Invitrogen) по стандартному протоколу. В качестве отрицательного контроля, для оценки неспецифического взаимодействия, вместо вектора pchTAAR1 использовали «пустой» вектор pсDNA3.1(+) в таком же количестве. После проведения липофекции (время проведения – 4 часа) клетки снимали с чашки, суспендировали в среде MEM без фенолового красного (Gibco), содержащей 2 % фетальной бычьей сыворотки, и переносили в 96-ти луночный планшет, предварительно обработанный 0,0001%-ным раствором поли-D-лизина, из расчета 100000 – 150000 клеток на лунку. Клетки выращивали на планшетах в течение 24 – 48 часов. Затем культуральную жидкость осторожно удаляли при помощи аспиратора, и в каждую лунку последовательно добавляли 70 мкл PBS буфера, содержащего ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} , 10 мкл 2мМ раствора IBMX (Sigma) и 10 мкл 50 мкМ раствора коэнтеразина h (Promega). Планшет инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Затем для определения эффективной концентрации (EC_{50}) добавляли растворы лигандов в разведениях от 0,1 нМ до 10 мкМ и инкубировали еще 5 минут при комнатной температуре. В качестве положительного контроля использовали неселективный агонист β2-адренергического рецептора – изопротенерол (оценка работы биосенсора), в концентрации 100 нМ, а также бета-фенилэтиламин (натуральный агонист TAAR1 рецептора) в концентрациях от 0,1 нМ до 10 мкМ. Все соединения тестировали в 3 повторах. Далее планшет помещали в ридер, и в течение 20 минут считывали значения интенсивности люминесценции с максимумами при длинах волн 535 и 480 нм. Затем математически вычисляли соотношение BRET, строили кривые зависимости «доза-эффект» и определяли эффективную концентрацию лиганда.

Данные по эффективной концентрации лиганда представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Активация рецептора TAAR1 соединениями согласно настоящему изобретению

Соединение	Структура	TAAR1 EC50, nM
1.1, TRX-0001		63
1.2, TRX-0002		330
1.3, TRX-0003		50
1.4, TRX-0004		90
1.5, TRX-0005		63
1.6, TRX-0006		25
1.10, TRX-0010		1600

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что соединения формулы 1 по настоящему изобретению обладают превосходной агонистической активностью в отношении рецептора TAAR1 и могут быть использованы для лечения заболеваний, опосредованных рецепторами следовых аминов TAAR1, таких как психические расстройства, когнитивные расстройства, неврологические и нейродегенеративные заболевания, шизофрения, депрессия, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, деменция (в т.ч.

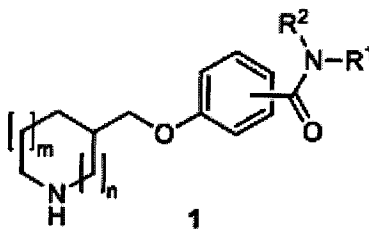
болезнь Альцгеймера), эпилепсия, мигрень, повышенное артериальное давление (гипертензия), злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновая зависимость, ожирение, диабет, метаболическое расстройство, расстройство, связанное с потреблением и усвоением энергии, расстройство, связанное с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройство сна и циркадных ритмов, а также сердечно-сосудистое расстройство.

Список использованной литературы:

1. Borowsky, B., Adham, N., Jones, K. A., Raddatz, R., Artymyshyn, R., Ogozalek, K. L., Gerald, C. (2001). Trace amines: Identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 8966–8971.
2. Bunzow, J. R., Sonders, M. S., Arttamangkul, S., Harrison, L. M., Zhang, G., Quigley, D. I., Grandy, D. K. (2001). Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol* 60, 1181–1188.
3. Sotnikova, T. D., Zorina, O. I., Ghisi, V., Caron, M. G., & Gainetdinov, R. R. (2008). Trace amine associated receptor 1 and movement control. *Parkinsonism Relat Disord* 14(Suppl. 2), S99–102.
4. Lindemann, L., & Hoener, M. C. (2005). A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends Pharmacol Sci* 26, 274–281.
5. Revel, F. G., Moreau, J. L., Gainetdinov, R. R., Bradaia, A., Sotnikova, T. D., Mory, R., Hoener, M. C. (2011). TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 8485–8490.
6. Revel, F. G., Moreau, J. L., Gainetdinov, R. R., Ferragud, A., Velazquez-Sanchez, C., Sotnikova, T. D., Hoener, M. C. (2012). Trace amine-associated receptor 1 partial agonism reveals novel paradigm for neuropsychiatric therapeutics. *Biol Psychiatry* 72, 934–942.
7. Lam V. M., Espinoza S., Gerasimov A. S., Gainetdinov R. R., Salahpour A. (2015). In-vivo pharmacology of trace-amine associated receptor 1. *Eur. J. Pharmacol.* 763(Pt B), 136–142.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 1



или его фармацевтически приемлемая соль,

где n равен 0, 1 или 2;

m равен 0, если n равен 2, или m равен 1, если n равен 0 или 1;

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из:

атома водорода;

C_1 - C_{10} алкила, необязательно замещенного C_3 - C_{10} циклоалкилом;

C_3 - C_{10} циклоалкила;

или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 атом азота и необязательно замещенный C_1 - C_{10} алкилом;

или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 атом азота и 1 гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота.

2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_1 - C_{10} алкил.

3. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил.

4. Соединение по п. 1, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил или пиперидинил, необязательно замещенный C_1 - C_{10} алкилом.

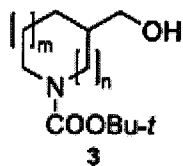
5. Соединение по п. 1, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинил.

6. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей:

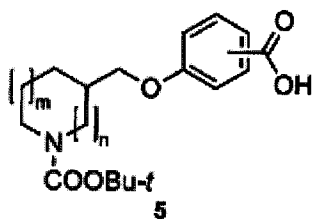
(пиперидин-1-ил)[4-(пиперидин-3-илметокси)фенил]метанон,
N-изопропил-4-(пиперидин-3-илметокси)бензамид,
 4-(пиперидин-3-илметокси)-*N*-циклопропилбензамид,
 морфолино[4-(пиперидин-3-илметокси)фенил]метанон,
 [4-(пиперидин-3-илметокси)фенил](пирролидин-1-ил)метанон,
 (4-метилпиперидин-1-ил)[3-(пиперидин-3-илметокси)фенил]метанон,
 [3-(пиперидин-3-илметокси)фенил](пирролидин-1-ил)метанон,
 (пиперидин-1-ил)[3-(пиперидин-3-илметокси)фенил]метанон,
N-изопропил-4-(пирролидин-2-илметокси)бензамид,
 4-(пирролидин-2-илметокси)-*N*-циклопропилбензамид,
 морфолино[4-(пирролидин-2-илметокси)фенил]метанон,
 (пирролидин-1-ил)[4-(пирролидин-2-илметокси)фенил]метанон,
 морфолино[4-(пиперидин-4-илметокси)фенил]метанон,
 (4-метилпиперидин-1-ил)[4-(пиперидин-4-илметокси)фенил]метанон,
 (пиперидин-1-ил)[4-(пиперидин-4-илметокси)фенил]метанон,
N-изопропил-4-(пиперидин-4-илметокси)бензамид,
 4-(пиперидин-4-илметокси)-*N*-циклопропилбензамид,
 [4-(пиперидин-4-илметокси)фенил](пирролидин-1-ил)метанон.

7. Способ получения соединения по любому из п.п. 1-6, включающий

(а) приведение в контакт сложного эфира гидроксibenзойной кислоты и соединения формулы 3



с последующим щелочным гидролизом полученного сложного эфира с образованием соединения формулы 5



(б) приведение в контакт соединения формулы 5, полученного на стадии (а), с аминами общей формулы R^1R^2NH , с последующим удалением защитной трет-бутоксикарбонильной группы с образованием соединения формулы 1,

где значения n , m , R^1 и R^2 такие, как описано в п. 1.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что приведение в контакт сложного эфира гидроксibenзойной кислоты и соединения формулы 3 на стадии (а) осуществляют в присутствии трифенилфосфина и диизопропилазодикарбоксилата.

9. Способ по п. 7, отличающийся тем, что приведение в контакт соединения формулы 5 с аминами общей формулы R^1R^2NH на стадии (б) осуществляют в присутствии N,N' -карбонилдиимдазола.

10. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из п.п. 1-6 или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что указанное вспомогательное вещество выбрано из группы, включающей фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель и растворитель.

12. Фармацевтическая композиция по п. 10 или п. 11, отличающаяся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое заболевание и нейродегенеративное заболевание.

13. Фармацевтическая композиция по п. 10 или п. 11, отличающаяся тем, что

указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей депрессию, тревожное состояние, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство, вызванное стрессом, психоз, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсию, мигрень, повышенное артериальное давление, злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновую зависимость, расстройство пищевого поведения, диабет, осложнения вследствие диабета, ожирение, дислипидемию, расстройства, связанные с потреблением и усвоением энергии, расстройство, связанные с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройство сна и циркадных ритмов, и сердечно-сосудистое расстройство.

14. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 10-13, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция выполнена в виде лекарственной формы, выбранной из группы, включающей таблетку, порошок, гранулу, драже, суспензию, пеллету, капсулу, саше и инъекционный раствор.

15. Применение соединения по любому из п.п. 1-6 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 10-14 для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

16. Применение по п. 15, отличающееся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое заболевание и нейродегенеративное заболевание.

17. Применение по п. 15, отличающееся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей депрессию, тревожное состояние, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство, вызванное стрессом, психоз, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсию, мигрень, повышенное артериальное давление, злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновую зависимость, расстройство пищевого поведения, диабет, осложнения вследствие диабета, ожирение, дислипидемию, расстройства, связанные с потреблением и усвоением энергии, расстройство, связанные с нарушением гомеостаза

температуры тела, расстройство сна и циркадных ритмов, и сердечно-сосудистое расстройство.

18. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-6 или фармацевтической композиции по п.п. 10-14.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое заболевание и нейродегенеративное заболевание.

20. Способ по п. 18, отличающийся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей депрессию, тревожное состояние, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство, вызванное стрессом, психоз, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсию, мигрень, повышенное артериальное давление, злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновую зависимость, расстройство пищевого поведения, диабет, осложнения вследствие диабета, ожирение, дислипидемию, расстройства, связанные с потреблением и усвоением энергии, расстройства, связанные с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройство сна и циркадных ритмов, и сердечно-сосудистое расстройство.

21. Способ активации рецептора следовых аминов TAAR1 путем приведения в контакт указанного рецептора с соединением формулы 1 по любому из п.п. 1-6.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:
202192216

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:
Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
C07D 207/09, 211/34, 401/12, 413/12

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Espasenet, ЕАПАТИС, ЕРОQUE Net, Reaxys, Google

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	Database REGISTRY [online] RN 2566269-69-8, 27.12.2020	1, 3, 6
Y	Retrieved from STN	7, 8, 9
X	RN 2566269-68-7, 27.12.2020 Retrieved from STN	1, 3, 6
X	RN 2309727-59-9, 17.12.2019 Retrieved from STN	1, 4
X	RN 1823799-79-6, 06.12.2015 Retrieved from STN	1
X	RN 1623080-29-4, 17.09.2014 Retrieved from STN	1, 4
X	RN 1604427-35-1, 14.05.2014 Retrieved from STN	1
X	RN 1604411-24-6, 14.05.2014 Retrieved from STN	1
X	RN 1604270-96-3, 14.05.2014 Retrieved from STN	1
X	RN 1604268-98-5, 14.05.2014 Retrieved from STN	1
X	RN 1338682-44-2, 28.10.2011 Retrieved from STN	1, 4
X	RN 1338677-21-6, 28.10.2011 Retrieved from STN	1, 3
X	RN 1338659-76-9, 28.10.2011 Retrieved from STN	1, 5
X	RN 1338652-66-6, 28.10.2011 Retrieved from STN	1, 2
X	RN 1332531-55-1, 15.09.2011 Retrieved from STN	1, 2, 6
X	RN 1332531-30-2, 15.09.2011 Retrieved from STN	1, 3

последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:
«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 11 апреля 2022 (11.04.2022)

Уполномоченное лицо:
Заместитель начальника Управления экспертизы -
начальник отдела формальной экспертизы

Д.Ю. Рогожин

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202192216

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

C07D 207/09 (2006.01)
C07D 211/34 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4462 (2006.01)
A61K 31/4465 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)**

Номер евразийской заявки:

202192216

ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ (продолжение графы В)		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	RN 1332531-15-3, 15.09.2011 Retrieved from STN	1, 4, 6
X	RN 1332531-10-8, 15.09.2011 Retrieved from STN	1, 4
X	RN 1332530-77-4, 15.09.2011 Retrieved from STN	1, 3, 6
X	RN 1332529-70-0, 15.09.2011 Retrieved from STN	1, 2, 6
X	RN 1332529-64-2, 15.09.2011 Retrieved from STN	1, 3, 6
X	RN 1332529-62-0, 15.09.2011 Retrieved from STN	1, 5, 6
X	RN 1332529-26-6, 15.09.2011 Retrieved from STN	1, 5, 6
X	RN 1307571-22-7, 08.06.2011 Retrieved from STN	1
X	RN 1306739-81-0, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 3
X	RN 1306739-72-9, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 3, 6
X	RN 1306739-62-7, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 3, 6
X	RN 1306739-61-6, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 4, 6
X	RN 1306739-40-1, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 2, 6
X	RN 1306739-39-8, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 4
X	RN 1306739-22-9, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 5, 6
X	RN 1306739-13-8, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 5, 6
X	RN 1306738-71-5, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 2, 6
X	RN 1266972-29-5, 08.03.2011 Retrieved from STN	1
X	RN 1249568-88-4, 31.10.2010 Retrieved from STN	1
X	RN 1247097-93-3, 26.10.2010 Retrieved from STN	1
X	RN 1185539-33-6, 17.09.2009 Retrieved from STN	1, 4
X	RN 1185311-56-1, 17.09.2009 Retrieved from STN	1, 4
X	RN 1146080-82-1, 12.09.2009 Retrieved from STN	1, 4, 6
X	RN 1042637-72-8, 22.08.2008 Retrieved from STN	1
X	RN 1306738-45-3, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 5, 6
X	RN 1306739-88-7, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 4, 6
X	RN 1306739-60-5, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 4, 6
X	RN 1306738-83-9, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 2, 6
X	RN 13056739-74-1, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 3, 6
X	RN 1306738-82-8, 06.06.2011 Retrieved from STN	1, 4, 6

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202192216

ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ (продолжение графы В)

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	US 5472958 A (ABBOTT LABORATORIES) 05.12.1995, схема 1 колонка 7, строка 65-кололонка 14	7, 8, 9
A	СУХАНОВ Илья Михайлович. РЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СЛЕДОВЫМИ АМИНАМИ, КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МИШЕНИ ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург, 2020, стр. 11, 36-39	10-14, 15-17, 18-20, 21