

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292501 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/445* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.16

(54) АРОМАТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ МОЧЕВИНЫ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ
МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СЛЕДОВЫМИ
АМИНАМИ, 1-ГО ПОДТИПА (TAAR1)

(96) 2022000081 (RU) 2022.09.16

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

(72) Изобретатель:
Красавин Михаил Юрьевич,
Пешков Анатолий Андреевич, Лукин
Алексей Юрьевич, Канов Евгений
Викторович, Гайнетдинов Рауль
Радикович, Муртазина Рамиля
Зуфаровна (RU)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к ароматическим аналогам мочевины или их фармацевтически приемлемым солям, применимым в качестве агонистов рецептора следовых аминов (TAAR1). Кроме того, предложены способ получения соединений, фармацевтическая композиция на их основе и способ применения указанных соединений и фармацевтической композиции для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, таких как психические расстройства, когнитивные расстройства, нарушения обмена веществ, неврологические и нейродегенеративные заболевания.



A1

202292501

202292501

A1

АРОМАТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ МОЧЕВИНЫ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СЛЕДОВЫМИ АМИНАМИ, 1-ГО ПОДТИПА (ТААР1)

5 **Область техники**

Настоящее изобретение относится к ароматическим аналогам мочевины, таким как замещенные 4-(2-аминоэтил)-н-фенилпиперидин-1-карбоксамиды или их фармацевтически приемлемые соли, применимым в качестве агонистов рецептора следовых аминов (ТААР1), способу их получения, фармацевтической композиции на их основе и их применению.

Уровень техники

Шизофрения, хроническое тяжело протекающее психическое расстройство, которым страдают около 1% населения мира, сопряжено со сложным набором аномальных психических проявлений, а также когнитивными расстройствами (Kahn, R. S. et al. *Schizophrenia. Nat. Rev. Dis. Primers* **2015**, *1*, 15067). Нейролептики, которые широко используются для лечения симптомов шизофрении, подразделяют на типичные и атипичные. Все клинически эффективные препараты имеют общий механизм действия, заключающийся в блокаде дофаминовых D₂-рецепторов. Типичные нейролептики обладают большей антагонистической активностью в отношении дофаминовых D₂-рецепторов и, таким образом, имеют выраженные побочные эффекты, такие как гиперпролактинемия и экстрапирамидные симптомы (ЭПС). Атипичные нейролептики, помимо блокады дофаминовых D₂-рецепторов, также проявляют антагонизм в отношении серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов. Поэтому зачастую они приводят к повышенному риску нежелательных метаболических симптомов, таких как увеличение массы тела и диабет (Huhn, M et al. *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet.* **2019**, *394*, 939-951). Несмотря на то, что как типичные, так и атипичные нейролептики могут быть эффективны при лечении психоза и других симптомов шизофрении, они менее эффективны для предупреждения негативных симптомов и фактически не эффективны для смягчения когнитивных расстройств. Таким образом, разработка новых фармакотерапевтических средств для лечения шизофрении, которые более эффективны не только в отношении позитивных симптомов, но также и негативных симптомов и когнитивных расстройств, и не имеют значительных побочных эффектов,

остается острой неудовлетворенной медицинской потребностью (Lieberman, J. A. et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 1209-1223).

5 За последние 60 лет были предприняты значительные усилия для разработки новых препаратов для лечения шизофрении, оказывающих антипсихотическое действие без антагонизма дофаминовых D₂-рецепторов. Однако все эти усилия не завершились успехом на стадии клинических исследований. Недавно была обнаружена новая многообещающая молекулярная мишень для лечения шизофрении - рецептор, ассоциированный со
10 следовыми аминами, 1-го подтипа (TAAR1). TAAR1 является членом относительно недавно открытого семейства рецепторов млекопитающих, связанных с G-белком, активируемых следовыми аминами (Borowsky, B. et al. Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2001**, *98*, 8966-8971; Buzow, J. R. et al. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid
15 diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *60*, 1181-1188). Биогенные следовые амины структурно и функционально родственны классическим нейромедиаторам, таким как дофамин и серотонин, но при этом присутствуют в мозге в гораздо меньших концентрациях. На сегодняшний день у людей обнаружено шесть функциональных TAAR. Среди них TAAR1 является наиболее полно изученным членом семейства рецепторов
20 (Gainetdinov, R. R. et al. Trace Amines and Their Receptors. *Pharmacol. Rev.* **2018**, *70*, 549-620). TAAR1 широко экспрессируется по всему мозгу и обнаружен в областях, отвечающих за возникновение симптомов шизофрении, например, в лобной доле и дорсальном ядре шва, в которых продуцируются дофамин и серотонин, соответственно. Более того, доклинические данные показывают, что TAAR1, вероятно, модулирует активность более чем одной нейромедиаторной системы (например, дофамина, серотонина и глутамата), нарушение регуляции которых, как полагают, связано с появлением симптомов шизофрении и аффективных расстройств. Кроме того, результаты доклинических исследований показали, что агонисты TAAR1 оказывают подобное нейролептикам
25 действие на животных моделях (Berry, M. D.; Gainetdinov et al. Pharmacology of human trace amine-associated receptors: Therapeutic opportunities and challenges. *Pharmacol. Ther.* **2017**, *180*, 161-180). Измененные уровни следовых аминов также были обнаружены у пациентов с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезнью Паркинсона и
30

некоторыми другими заболеваниями головного мозга (Lindemann, L., et al. A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. 2005. Trends Pharmacol Sci 26, 274–281).

В настоящее время два препарата с агонистической активностью в отношении TAAR1, Улотаронт (SEP-363856, SEP-856, Sunovion Pharmaceuticals Inc.) и Ральмитаронт (RG-7906, RO-6889450, F. Hoffmann-La Roche AG), проходят клинические исследования у пациентов с шизофренией, шизоаффективным расстройством и психозом на фоне болезни Паркинсона (Gainetdinov, R. R.; et al. Trace Amines and Their Receptors. *Pharmacol. Rev.* **2018**, *70*, 549-620.). Селективный частичный агонист TAAR1 Ральмитаронт в настоящее время проходит клинические исследования 2 фазы, а Улотаронт (агонист TAAR1 с активностью агониста серотонинового 5-HT1A-рецептора) направлен на клинические исследования 3 фазы у взрослых и подростков с шизофренией (Dedic, N. et al. SEP-363856, a Novel Psychotropic Agent with a Unique, Non-D2 Receptor Mechanism of Action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2019**, *371*, 1-14). Результаты исследований 2 фазы для препарата Улотаронт показали, что он значительно смягчал как позитивные, так и негативные симптомы шизофрении и имеет профиль безопасности и переносимости, сравнимый с профилем для плацебо, без значительного увеличения массы тела, повышения уровня пролактина или глюкозы или индукции ЭПС. Учитывая подобный многообещающий терапевтический профиль и профиль безопасности, препарат Улотаронт получил от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) статус терапии прорыва. Поскольку препарат Улотаронт не оказывает влияние на дофаминовые D₂-рецепторы, он является первым нейролептиком с клинически подтвержденным эффектом в отношении шизофрении без блокирования дофаминовых D₂-рецепторов. Кроме того, результаты доклинических исследований указывают на возможность того, что агонисты TAAR1 могут оказывать противотревожное, антидепрессивное, антиаддиктивное и антикомпульсивное действие (Dedic, N. et al. SEP-363856, a Novel Psychotropic Agent with a Unique, Non-D2 Receptor Mechanism of Action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2019**, *371*, 1-14; Revel, F. G. et al. A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight. *Mol. Psychiatry* **2013**, *18*, 543-556; Liu, J. et al. TAAR1 and Psychostimulant Addiction. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2020**, *40*, 229-238).

Несмотря на то, что TAAR1 остается актуальным вопросом для психофармакологии, проводится исследование лишь небольшого числа сильнодействующих и селективных лигандов TAAR1. Более того, все используемые в доклинических исследованиях

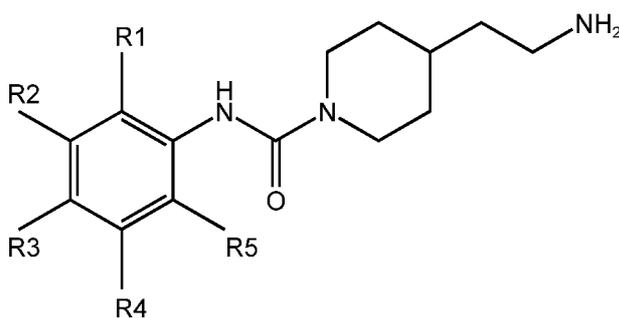
селективные агонисты TAAR1 по химическим свойствам относятся либо к классу имидазолов (например, RO5073012, Galley, G. et al. Optimisation of imidazole compounds as selective TAAR1 agonists: discovery of RO5073012. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 5244-5248.), либо к классу 2-аминооксазолинов (например, RO5166017, Galley, G. et al. D. Discovery and Characterization of 2-Aminooxazolines as Highly Potent, Selective, and Orally Active TAAR1 Agonists. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 7, 192-197.).

Целью настоящего изобретения является разработка новых модуляторов рецептора TAAR1, в частности, агонистов TAAR1, и их применение в качестве препаратов для лечения психических расстройств, когнитивных расстройств, нарушений обмена веществ, неврологических и нейродегенеративных заболеваний, таких как шизофрения.

Краткое описание изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что замещенные 4-(2-аминоэтил)-пиперидин-1-карбоксамиды являются сильнодействующими агонистами рецептора следовых аминов 1-го подтипа (TAAR1) и могут быть использованы для лечения заболеваний, опосредованных рецепторами следовых аминов TAAR1. Таким образом, настоящее изобретение относится к ряду производных 4-(2-аминоэтил)-пиперидин-1-карбоксамидов, способу их получения, фармацевтической композиции на их основе и применению указанных соединений.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложено соединение формулы 1



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R1, R2, R3, R4, R5 и R6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁-C₈-алкила, C₁-C₈-галогеналкила, C₁-C₈-алкоксигруппы.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы 1 или фармацевтической композиции, описанной в настоящем изобретении, для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного следовыми аминными рецепторами TAAR1.

5 В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, описанному в настоящем изобретении, для применения при лечении заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

10 В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению описанного соединения для получения лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

15 В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 или его фармацевтической композиции, описанной в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к способу активации рецептора следовых аминов TAAR1 при взаимодействии указанного рецептора с соединением формулы 1.

Подробное описание изобретения

20 Определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения, показаны ниже. Указанные определения относятся к терминам, используемым в данном описании и формуле изобретения, если иное не указано в отдельных случаях, либо по отдельности, либо в составе большей группы терминов. Следует отметить, что в настоящем описании и формуле изобретения формы единственного числа также относятся и к формам множественного числа, если только иное не следует из контекста.

25 В контексте настоящего изобретения термин «алкил» относится к насыщенным углеводородным радикалам с прямой 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 C₁-C₁₀-алкильных радикалов включают, но без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил,
30 н-бутил и *трет*-бутил.

В контексте настоящего изобретения термин «арил» относится к циклическому ароматическому углеводороду без гетероатомов. Арильные группы включают моноциклические, бициклические и полициклические кольцевые системы и содержат от 6 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 12 атомов углерода, еще более предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода в кольцевых фрагментах групп. Арильные группы включают, но без ограничения, фенил, дифенил и нафтил. Предпочтительно термин «арил» означает фенил.

Термин «алкокси» относится к -О-алкильной группе, в которой алкил и циклоалкил имеют указанные выше значения. Примеры -О-алкильной группы включают, но без ограничения: метокси, этокси, н-пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, *трет*-бутилокси. «С₁-С₈ алкокси» относится к -О-алкилу, в котором алкил представляет собой С₁-С₈-алкил.

Термин «галоген» или «галогено» относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и йоду (I).

Термин «галогеналкил» относится к алкильному радикалу, описанному выше, если не указано иное, который замещен одним-пятью, предпочтительно одним-тремя атомами галогена. Типичные примеры включают, но без ограничения, трифторметил, дихлорэтил и т.п.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения согласно настоящему изобретению могут проявлять таутомерию, конформационную изомерию, геометрическую изомерию и/или оптическую изомерию. Поскольку структурные формулы, показанные в описании и формуле изобретения, могут представлять собой только одну из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, следует иметь в виду, что настоящее изобретение охватывает любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы соединений, имеющих одно или несколько указанных здесь применений, а также смеси этих форм.

Термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, который не является биологически или иным образом нежелательным, например, этот материал может быть включен в состав фармацевтической композиции, вводимой субъекту, не вызывая каких-либо нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из других компонентов композиции, содержащей этот материал. Когда термин

«фармацевтически приемлемый» используется для обозначения вспомогательного вещества, подразумевается, что вспомогательное вещество соответствует установленным стандартам токсикологических и производственных испытаний.

5 Термин «субъект» относится к животному, например, млекопитающему (в том числе к человеку), которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо, если не указано иное. Способы, приведенные в данном описании, могут быть использованы для лечения человека и/или в ветеринарии. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой
10 человека.

Термины «терапевтически эффективное количество» и «эффективное количество» используются взаимозаменяемо и относятся к количеству соединения, достаточному для проведения лечения, как указано ниже, при введении пациенту (например, человеку), нуждающемуся в таком лечении, в виде разовой дозы или многократных доз.
15 Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от подлежащего лечению заболевания, массы тела и/или возраста пациента, тяжести заболевания или способа введения, определяемого квалифицированным врачом, назначающим препарат или оказывающим помощь.

Термин «лечение» означает введение описанного в настоящем изобретении соединения с целью: (i) замедления начала заболевания, т.е. предотвращения развития или замедления клинических симптомов заболевания; (ii) ингибирования заболевания, т.е. прекращения развития клинических симптомов; и/или (iii) облегчения заболевания, т.е. иницирование регрессии клинических симптомов или смягчение их тяжести.

Термин «вспомогательное вещество» означает фармацевтически приемлемые и
25 фармакологически совместимые наполнители, растворители, разбавители, носители, разрыхлители, глиданты, диспергирующие агенты, консерванты, стабилизаторы, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, смазывающие вещества, регуляторы пролонгированной доставки и др., выбор и соотношение которых зависят от характеристик
30 и способа назначения и дозировки. Примеры суспендирующих агентов включают этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбит и сорбитоловый эфир, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар и трагакант,

а также смеси этих веществ. Защита от воздействия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, таких как парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные соединения. Композиция также может содержать изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.п.

- 5 Пролонгированное действие композиции может обеспечиваться агентами, замедляющими всасывание действующего вещества, например, моностеаратом алюминия и желатином. Примеры подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки включают воду, этанол, многоатомные спирты и их смеси, растительные масла (например, оливковое масло) и органические сложные эфиры для инъекций (например, этилолеат).
- 10 Примеры наполнителей включают лактозу, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и т.п. Примеры разрыхлителей и диспергирующих агентов включают крахмал, альгиновую кислоту и ее соли, силикаты. Примеры лубрикантов и глидантов включают стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк и полиэтиленгликоль с высокой молекулярной массой.

- 15 Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть приготовлена в виде пероральной лекарственной формы, такой как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии; сублингвальной и трансбуккальной лекарственной формы; аэрозолей, имплантатов; лекарственной формы для местного, чрескожного, подкожного, 20 внутримышечного, внутривенного, интраназального, внутриглазного или ректального введения.

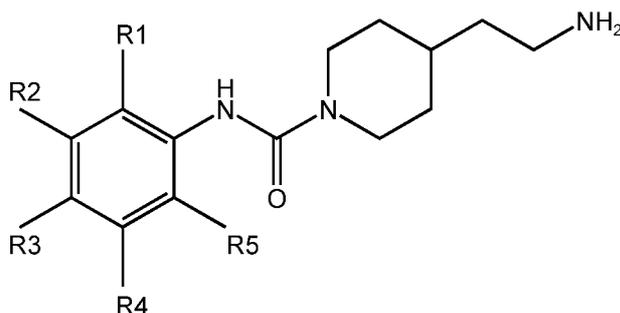
Наиболее удобным способом введения обычно является пероральный с использованием режима нормального ежедневного дозирования, который можно корректировать в зависимости от тяжести заболевания и реакции пациента.

- 25 В процессе таблетирования активный ингредиент обычно смешивают с носителем, обладающим необходимой связывающей способностью, в определенных соотношениях и прессуют до нужной формы и размера. Подходящие носители включают, но без ограничения, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, 30 легкоплавкий воск, масло какао и т.п. Таблетки, помимо активного ингредиента, могут содержать красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергирующие агенты, загустители, солюбилизующие агенты и т.п.

Жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, представляют собой эмульсии, сиропы, эликсиры и водные суспензии. К ним относятся твердые лекарственные формы, предназначенные для превращения в жидкие формы непосредственно перед применением. Эмульсии могут быть приготовлены в растворах, например, в водных растворах пропиленгликоля, или могут содержать эмульгаторы, такие как лецитин, моноолеат сорбита или арабийскую камедь. Водные суспензии можно приготовить путем диспергирования тонкоизмельченного активного ингредиента в воде с вязкими материалами, такими как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и другие широко распространенные суспендирующие агенты.

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

Настоящее изобретение относится к ароматическим аналогам мочевины, таким как замещенные 4-(2-аминоэтил)-*n*-фенилпиперидин-1-карбоксамиды или их фармацевтически приемлемые соли, обладающим свойствами агониста следовых аминовых рецепторов TAAR1, т.е. соединениям формулы 1:



или их фармацевтически приемлемым солям,

где R1, R2, R3, R4, R5 и R6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁-C₈-алкила, C₁-C₈-галогеналкила, C₁-C₈-алкоксигруппы.

В некоторых вариантах реализации изобретения R1 представляет собой водород.

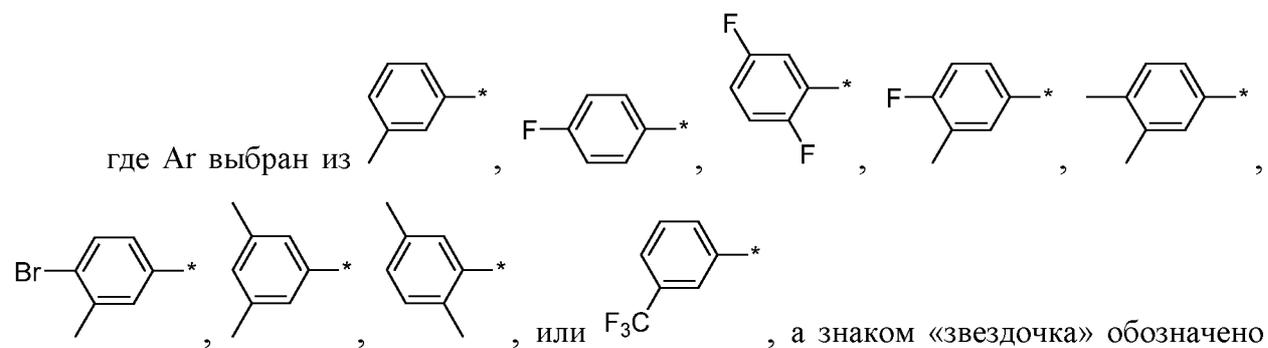
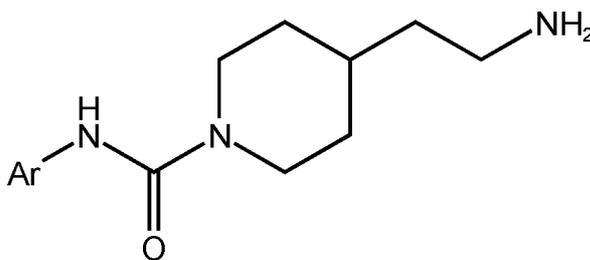
5 В некоторых вариантах реализации изобретения R2 выбран из водорода, галогена или C₁-C₈-алкила; предпочтительно R2 выбран из водорода, фтора или метила.

В некоторых вариантах реализации изобретения R3 выбран из водорода, галогена или C₁-C₈-алкила, предпочтительно R3 выбран из водорода, фтора, брома или метила.

10 В некоторых вариантах реализации изобретения R4 выбран из водорода, галогена, C₁-C₈-алкила или C₁-C₈-галогеналкила; предпочтительно R4 выбран из водорода, метила или трифторметила.

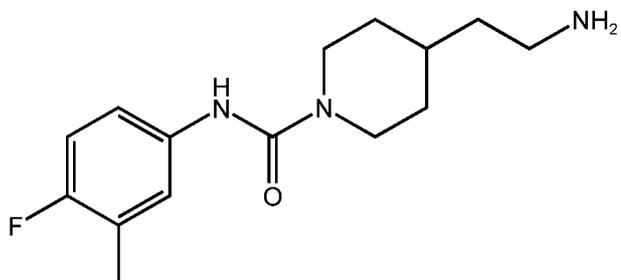
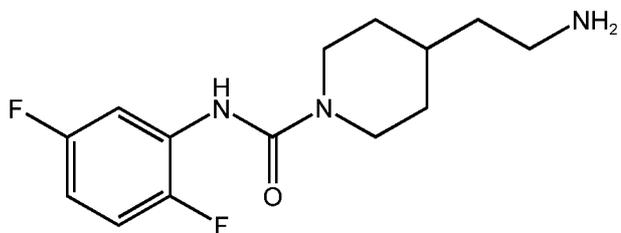
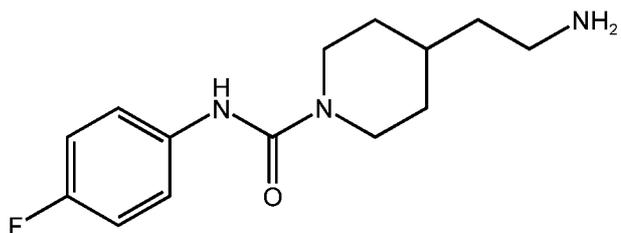
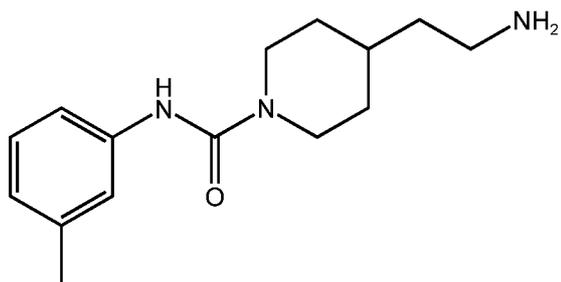
В некоторых вариантах реализации изобретения R5 выбран из водорода, галогена, C₁-C₈-алкила или C₁-C₈-алкоксигруппы; предпочтительно R5 выбран из водорода, фтора, метила или метоксигруппы.

15 В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы 1 представлено формулой 1a:

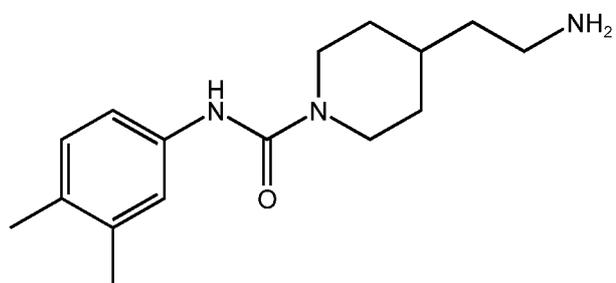


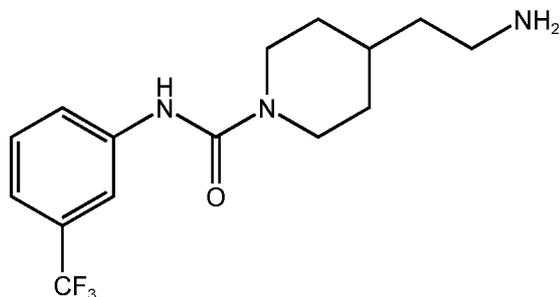
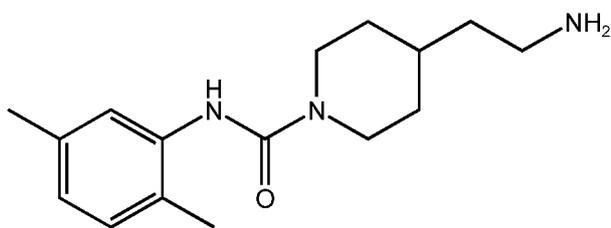
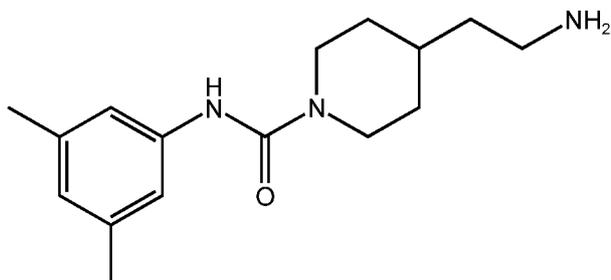
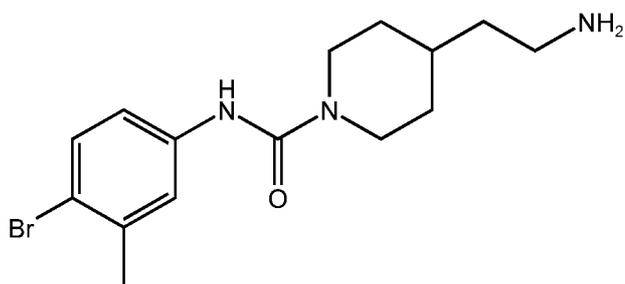
20 место присоединения арильного кольца к остальной части молекулы.

Таким образом, предпочтительными являются следующие соединения:



5





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

10 В некоторых вариантах реализации соединения 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 определенных требований к композиции.

Однако содержание вспомогательного вещества в композиции, как правило, составляет 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. Как правило, количество вспомогательного вещества, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, выбрано из следующих значений: по меньшей мере приблизительно 2 мас. %, 5 мас. %, 10 мас. %, 15 мас. %, 20 мас. %, 25 мас. %, 30 мас. %, 35 мас. %, 40 мас. %, 45 мас. %, 50 мас. %, 55 мас. %, 60 мас. %, 65 мас. %, 70 мас. %, 75 мас. %, 80 мас. %, 85 мас. %, 90 мас. % или даже 95 мас. %.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть изготовлена в виде лекарственных форм, выбранных из группы, включающей таблетки, порошки, гранулы, пилюли, суспензии, пеллеты, капсулы, саше и раствор для инъекций.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в настоящем изобретении, для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного следовыми аминными рецепторами TAAR1.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении заболевания, расстройства или состояния, опосредованного следовыми аминными рецепторами TAAR1.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в настоящем изобретении, для производства лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного следовыми аминными рецепторами TAAR1.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 или его фармацевтической композиции, описанной в настоящем изобретении.

Как правило, терапевтически эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно от 0,1 до 1000 мг/сут, предпочтительно приблизительно от 1 мг/сут до приблизительно 800 мг/сут, более предпочтительно приблизительно от 10 мг/сут примерно до 600 мг/день в виде разовой или многократной дозы. В некоторых вариантах реализации многократные дозы 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 эффективная доза соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли может находиться в диапазоне от 0,01 мг до 1000 мг на кг (мг/кг) массы тела в сутки. Кроме того, эффективная доза может составлять 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг/25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг, 75 мг/кг, 80 мг/кг, 90 мг/кг, 100 мг/кг, 125 мг/кг, 150 мг/кг, 175 мг/кг, 200 мг/кг, 225 мг/кг, 250 мг/кг, 275 мг/кг, 300 мг/кг, 325 мг/кг, 350 мг/кг, 375 мг/кг, 400 мг/кг, 425 мг/кг, 450 мг/кг, 475 мг/кг, 500 мг/кг, 525 мг/кг, 550 мг/кг, 575 мг/кг, 600 мг/кг, 625 мг/кг, 650 мг/кг, 675 мг/кг, 700 мг/кг, 725 мг/кг, 750 мг/кг, 775 мг/кг, 800 мг/кг, 825 мг/кг, 850 мг/кг, 875 мг/кг, 900 мг/кг, 925 мг/кг, 950 мг/кг, 975 мг/кг или 1000 мг/кг, или может находиться в диапазоне между любыми двумя из вышеуказанных значений.

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, выбирают из группы, включающей депрессию, тревогу, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройства, вызванные стрессом, психозы, шизофрению, 5
обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсию, мигрень, повышенное артериальное давление, злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновую зависимость, расстройства пищевого поведения, сахарный диабет, осложнения при сахарном диабете, ожирение, дислипидемию, нарушения, связанные с потреблением и расходом энергии, нарушения, связанные с нарушением гомеостаза температуры тела, нарушения сна и циркадного ритма и сердечно-сосудистые заболевания. 10

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу активации рецептора следовых аминов TAAR1 при взаимодействии указанного рецептора с соединениями формулы 1.

15 Настоящее изобретение будет описано в отношении различных вариантов реализации, которые не направлены на ограничение объема изобретения. Напротив, настоящее изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем формулы изобретения. Таким образом, указанные ниже примеры, которые включают определенные варианты реализации, иллюстрируют, но 20 не ограничивают настоящее изобретение.

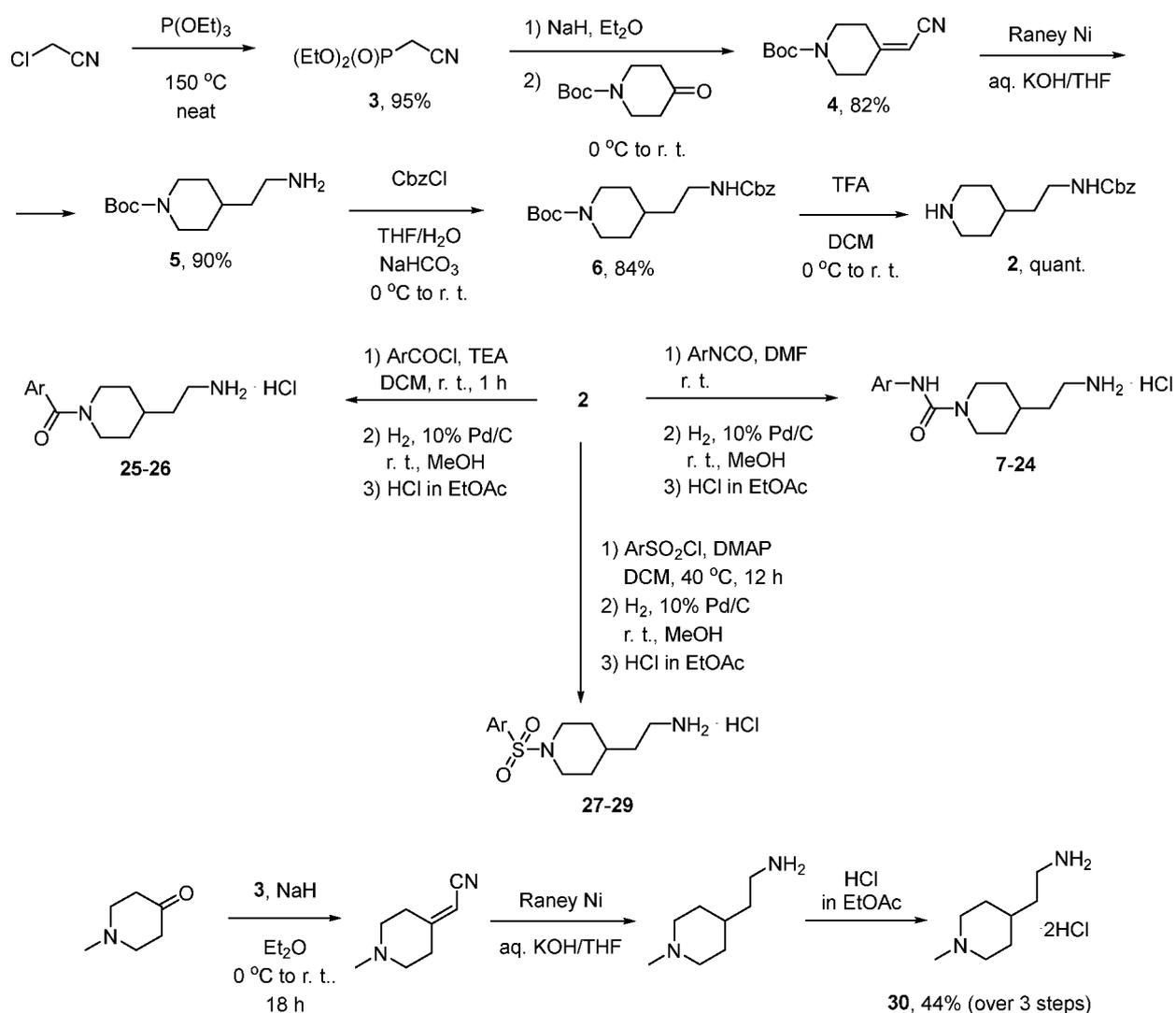
Пример 1. Общая методика получения соединений формулы 1.

Синтезирован ряд ароматических аналогов мочевины для повышения начальной эффективности дигидрохлорида 4-(2-аминоэтил)-N-фенилпиперидин-1-карбоксамиды ($EC_{50} = 506,6 \text{ нМ}$) и, таким образом, определения соединения с большей активностью для 25 оценки эффективности на животных.

С этой целью получали соответствующим образом защищенный общий предшественник 2, который смешивали с различными ароматическими изоцианатами, снимали защиту и получали исследуемые соединения. Аналогичным образом, можно проводить реакцию общего предшественника 2 с другими объемными ароматическими 30 реагентами (такими как аренсульфонилхлориды или бензоилхлориды), а также с более мелкими алкильными группами (такими как метил), для более полной оценки зависимости активности от структуры для нового хемотипа агонистов TAAR1.

Для синтеза общего структурного элемента ядра 2 была разработана следующая стратегия синтеза. В реакции Арбузова между хлорацетонитрилом и триэтилфосфином получают цианид 3 с выходом 95%. При депротонировании последнего продукта гидридом натрия образуется илид, в реакции которого с N-Вос-пиперидоном получают нитрил 4 с выходом 82%. Восстановление нитрила 4 никелем Ренея приводит к получению первичного амина 5 с выходом 90%. Защита первичного амина CbzCl приводит к образованию соединения 6 с выходом 84%. Наконец, после обработки последнего соединения ТФУ получают нужный структурный элемент ядра 2 с выходом 92%. Этот структурный элемент получают тремя различными способами. Во-первых, по реакции с ароматическими изоцианатами с последующим восстановительным отщеплением Cbz и образованием хлористоводородной соли получают мочевины 7-24 (а также повторно синтезированную выбираемую молекулу 1). При N-бензоилировании получают соединения 25-26, а при обработке соединения 2 аренсульфонилхлоридами получают соединения 27-29. В качестве эталонной молекулы, не содержащей какой-либо объемной ароматической группы у атома азота пиперидина, синтезировали дигидрохлорид 2-(1-метилпиперидин-4-ил)этан-1-амин (30) из N-метилпиперидин-4-она в три стадии и с общим выходом 44% (схема 1).

Схема 1. Синтез соединений 7-30.



Методика экспериментов

Синтез соединений - общие сведения

- 5 Данные ЯМР-спектроскопии регистрировали на спектрометрах 300 и 400 (300,13, 400,13 МГц для ^1H и 75,47, 100,62 МГц для ^{13}C) в $\text{DMSO-}d_6$ и соотносили с сигналами остаточных протонов растворителя $\delta_{\text{H}} = 2,50$ м.д. и сигналами углерода растворителя $\delta_{\text{C}} = 39,52$. Масс-спектры записывали на спектрометре Bruker Maxis HRMS-ESI-qTOF (в режиме ионизации методом электрораспыления). Температуры плавления определяли в открытых капиллярных трубках на приборе для определения температуры плавления Stuart SMP10.
- 10 Колоночную хроматографию проводили на силикагеле марки 60 (0,040–0,063 мм) с размером ячеек 230–400 меш. ТСХ выполняли на пластинах «Alugram Sil G/UV254» Macherey-Nagel. Все коммерческие реактивы и растворители использовали без дополнительной очистки. Не имевшиеся в наличии изоцианаты синтезировали по известным методикам.
- 15

Синтез диэтил(цианометил)фосфоната (3)

Триэтилфосфит (19,9 г, 120 ммоль) нагревали до 150 °С в трехгорлой колбе вместимостью 100 мл и добавляли по каплям хлорацетонитрил (10,9 г, 144 ммоль) в течение 2 часов. Смесь перемешивали еще в течение 2 ч при 150 °С до прекращения выделения хлорэтана. Смесь перегоняли при пониженном давлении (8 мбар, 132–134 °С). Выход 20,2 г (95%), бесцветная жидкость.

Синтез трет-бутил-4-(цианометилен)пиперидин-1-карбоксилата (4)

К перемешиваемой суспензии NaN (5,0 г, 125 ммоль; 60% дисперсия в минеральном масле) в безводном Et₂O (180 мл) добавляли раствор диэтил(цианометил)фосфоната (20,2 г, 114 ммоль) в безводном Et₂O (30 мл) при 0°С, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем осторожно небольшими порциями добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (22,7 г, 114 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°С, а реакцию гасили холодной H₂O (300 мл). Фазы разделяли, а водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографией (элюент: гексаны + EtOAc, градиент: 10 – 50% EtOAc). Выход 20,7 г (82%), твердое вещество белого цвета.

Синтез трет-бутил-4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (5)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(цианометилен)пиперидин-1-карбоксилата (15,6 г, 70 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли раствор KOH (10,2 г, 182 ммоль) в H₂O (100 мл). Затем небольшими порциями в течение 4 ч добавляли сплав Ni/Al (45,5 г, Ni : Al = 50 : 50) с поддержанием умеренного газовыделения. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Осадок отфильтровывали и промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали путем выпаривания ТГФ в вакууме, а полученный водный раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (100 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 14,4 г (90%), твердое вещество серого цвета.

Синтез трет-бутил-4-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (6)

Раствор трет-бутил-4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (13,0 г, 57 ммоль) в ТГФ (110 мл) смешивали с раствором NaHCO₃ (5,7 г, 68 ммоль) в H₂O (350 мл). Полученную смесь охлаждали до 0 °С и осторожно добавляли раствор бензилхлорформиата (10,2 г, 60 ммоль) в ТГФ (220 мл). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. ТГФ удаляли *в вакууме*, а полученный водный раствор экстрагировали EtOAc (350 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексаны + EtOAc, градиент: 10 – 50% EtOAc). Выход 16,7 г (81%), твердое вещество белого цвета.

10 Синтез бензил(2-(пиперидин-4-ил)этил)карбамата (2)

К охлажденному льдом раствору трет-бутил-4-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (181 мг, 0,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (8 мл) добавляли ТФУ (570 мг, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли раствор NaOH (240 мг, 6 ммоль) в H₂O (10 мл) при 0 °С. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который сразу же использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (смесь А).

Синтез бензил-(2-(1-(арилкарбамоил)пиперидин-4-ил)этил)карбаматов 1, 7-24

20 К растворенному бензил(2-(пиперидин-4-ил)этил)карбамату 2 (смесь А, примерно 0,5 ммоль) в безводном ДМФА (2 мл) добавляли соответствующий изоцианат, реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, а остаток растворяли в CH₂Cl₂ (25 мл). Полученный раствор промывали H₂O (3×25 мл), отделяли органическую фазу, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографией.

30 Защищенное Cbz соединение растворяли в метаноле (15 мл). Раствор продували аргоном с последующим добавлением 10% Pd/C (3 мол. % Pd). Полученную суспензию продували аргоном и водородом и перемешивали в атмосфере газообразного водорода (1 атм) в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита для удаления катализатора и концентрировали с выделением неочищенного продукта, который очищали кислотнo-щелочной экстракцией. Продукт растворяли в

небольшом количестве EtOAc и смешивали с необходимым количеством раствора HCl в EtOAc с получением стабильной в условиях окружающей среды гидрохлоридной соли.

5 *4-(2-Аминоэтил)-N-фенилпиперидин-1-карбоксамид гидрохлорид (1)*. Выход 96 мг (68%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,49 (с, 1H), 7,96 (уш.с., 3H), 7,50 – 7,41 (м, 2H), 7,25 – 7,15 (м, 2H), 6,96 – 6,85 (м, 1H), 4,18 – 4,06 (м, 2H), 2,87 – 2,66 (м, 4H), 1,73 – 1,61 (м, 2H), 1,61 – 1,44 (м, 3H), 1,14 – 0,96 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 154,9, 140,8, 128,2, 121,5, 119,6, 43,9, 36,4, 33,5, 32,6, 31,5. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₄H₂₂N₃O⁺ [M+H⁺] 248,1757; найденный 248,1757.

10 *4-(2-Аминоэтил)-N-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид гидрохлорид (7)*. Выход 87 мг (59%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,39 (с, 1H), 7,98 (уш.с., 3H), 7,33 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,18 – 4,03 (м, 2H), 2,87 – 2,65 (м, 4H), 2,21 (с, 3H), 1,72 – 1,60 (м, 2H), 1,60 – 1,44 (м, 3H), 1,13 – 0,94 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 155,0, 138,1, 130,3, 128,6, 119,8, 43,8, 36,4, 33,5, 32,6, 31,5, 20,3. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₅H₂₄N₃O⁺ [M+H⁺] 262,1914; найденный 262,1912.

15 *4-(2-аминоэтил)-N-(3-фторфенил)пиперидин-1-карбоксамид гидрохлорид (8)*. Выход 123 г (82%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 7,91 (уш.с., 3H), 7,50 – 7,39 (м, 1H), 7,30 – 7,16 (м, 2H), 6,77 – 6,65 (м, 1H), 4,19 – 4,05 (м, 2H), 2,88 – 2,68 (м, 4H), 1,74 – 1,62 (м, 2H), 1,61 – 1,45 (м, 3H), 1,14 – 0,97 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 162,1 (д, J = 239,6 Гц), 154,5, 142,8 (д, J = 11,4 Гц), 129,6 (д, J = 9,7 Гц), 115,0 (д, J = 2,4 Гц), 107,7 (д, J = 21,2 Гц), 105,9 (д, J = 26,3 Гц), 43,9, 36,4, 33,5, 32,6, 31,5. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₄H₂₁FN₃O⁺ [M+H⁺] 266,1663; найденный 266,1662.

25 *4-(2-Аминоэтил)-N-(3-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид гидрохлорид (9)*. Выход 107 мг (72%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,41 (с, 1H), 7,96 (уш.с., 3H), 7,32 – 7,20 (м, 2H), 7,13 – 7,03 (м, 1H), 6,77 – 6,68 (м, 1H), 4,18 – 4,04 (м, 2H), 2,87 – 2,65 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,72 – 1,61 (м, 2H), 1,59 – 1,44 (м, 3H), 1,12 – 0,95 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 154,9, 140,7, 137,2, 128,0, 122,2, 120,2, 116,8, 43,9, 36,4, 33,5, 32,6, 31,5, 21,2. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₅H₂₄N₃O⁺ [M+H⁺] 262,1914; найденный 262,1912.

30 *4-(2-Аминоэтил)-N-(2-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид гидрохлорид (10)*. Выход 98 мг (66%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 – 7,82 (м, 4H), 7,20 – 6,98 (м, 4H), 4,15 – 4,01 (м, 2H), 2,87 – 2,68 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 1,72 – 1,61 (м, 2H), 1,61 – 1,46 (м, 3H), 1,15 – 0,97 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 155,5, 138,2, 133,1, 130,0, 126,0, 125,7,

124,4, 44,1, 36,4, 33,6, 32,7, 31,5, 18,0. МСВР (ИЭР) рассчитанный для $C_{15}H_{24}N_3O^+$ $[M+H]^+$ 262,1914; найденный 262,1913.

4-(2-аминоэтил)-N-(4-фторфенил)типеридин-1-карбоксамид гидрохлорид (11).

Выход 120 мг (79%). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,58 (с, 1H), 8,03 (уш.с., 3H), 7,53 – 7,41 (м, 2H), 7,10 – 6,98 (м, 2H), 4,19 – 4,04 (м, 2H), 2,87 – 2,66 (м, 4H), 1,72 – 1,61 (м, 2H), 1,60 – 1,45 (м, 3H), 1,13 – 0,94 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d6) δ 157,3 (д, $J = 237,7$ Гц), 155,0, 137,1 (д, $J = 2,4$ Гц), 121,4 (д, $J = 7,6$ Гц), 114,6 (д, $J = 21,9$ Гц), 43,9, 36,4, 33,5, 32,6, 31,5. МСВР (ИЭР) рассчитанный для $C_{14}H_{21}FN_3O^+$ $[M+H]^+$ 266,1663; найденный 266,1663.

10 *4-(2-аминоэтил)-N-(2,5-дифторфенил)типеридин-1-карбоксамид гидрохлорид (12).*

Выход 110 мг (69%). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,42 (с, 1H), 8,02 (уш.с., 3H), 7,44 – 7,34 (м, 1H), 7,27 – 7,15 (м, 1H), 6,94 – 6,83 (м, 1H), 4,14 – 4,01 (м, 2H), 2,87 – 2,70 (м, 4H), 1,73 – 1,62 (м, 2H), 1,60 – 1,45 (м, 3H), 1,14 – 0,97 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d6) δ 157,6 (дд, $J = 238,0, 1,9$ Гц), 154,5, 150,9 (дд, $J = 240,4, 2,5$ Гц), 129,4 (дд, $J = 13,5, 11,8$ Гц), 116,1 (дд, $J = 22,8, 10,0$ Гц), 111,4 (дд, $J = 27,2, 2,2$ Гц), 110,0 (дд, $J = 24,1, 7,8$ Гц), 44,1, 36,4, 33,4, 32,5, 31,4. МСВР (ИЭР) рассчитанный для $C_{14}H_{20}F_2N_3O^+$ $[M+H]^+$ 284,1569; найденный 284,1573.

4-(2-Аминоэтил)-N-(2,4-метилфенил)типеридин-1-карбоксамид гидрохлорид (13).

Выход 108 мг (68%). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,29 (с, 1H), 7,99 (уш.с., 3H), 7,42 – 7,30 (м, 1H), 7,27 – 7,15 (м, 1H), 7,05 – 6,94 (м, 1H), 4,13 – 4,00 (м, 2H), 2,87 – 2,68 (м, 4H), 1,72 – 1,61 (м, 2H), 1,61 – 1,45 (м, 3H), 1,14 – 0,96 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d6) δ 158,6 (дд, $J = 242,6, 11,5$ Гц), 155,8 (дд, $J = 248,2, 12,6$ Гц), 155,1, 127,8 (дд, $J = 9,5, 3,1$ Гц), 124,4 (дд, $J = 12,0, 3,6$ Гц), 110,6 (дд, $J = 21,8, 3,6$ Гц), 103,9 (дд, $J = 26,5, 24,6$ Гц), 44,0, 36,4, 33,5, 32,6, 31,4. МСВР (ИЭР) рассчитанный для $C_{14}H_{20}F_2N_3O^+$ $[M+H]^+$ 284,1569; найденный 284,1530.

4-(2-Аминоэтил)-N-(3,5-метилфенил)типеридин-1-карбоксамид гидрохлорид (14).

Выход 114 мг (71%). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,07 – 8,94 (м, 1H), 7,99 (уш.с., 3H), 7,38 – 7,21 (м, 2H), 6,77 – 6,61 (м, 1H), 4,20 – 4,07 (м, 2H), 2,89 – 2,68 (м, 4H), 1,74 – 1,62 (м, 2H), 1,62 – 1,43 (м, 3H), 1,13 – 0,95 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d6) δ 162,3 (дд, $J = 241,1, 15,7$ Гц), 154,3, 143,9 (т, $J = 14,2$ Гц), 102,2 – 101,37 (м), 96,1 (т, $J = 26,2$ Гц), 44,0, 36,5, 33,5, 32,6, 31,5. МСВР (ИЭР) рассчитанный для $C_{14}H_{20}F_2N_3O^+$ $[M+H]^+$ 284,1569; найденный 284,1568.

4-(2-Аминоэтил)-N-(3-фтор-4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

5 *гидрохлорид (15)*. Выход 107 мг (68%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 8,00 (уш.с., 3H), 7,44 – 7,34 (м, 1H), 7,20 – 7,03 (м, 2H), 4,18 – 4,05 (м, 2H), 2,87 – 2,66 (м, 4H), 2,13 (с, 3H), 1,73 – 1,61 (м, 2H), 1,61 – 1,45 (м, 3H), 1,13 – 0,95 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 160,2 (д, J = 239,2 Гц), 154,7, 140,4 (д, J = 11,2 Гц), 130,7 (д, J = 6,5 Гц), 116,2 (д, J = 17,4 Гц), 115,0 (д, J = 2,8 Гц), 106,0 (д, J = 27,0 Гц), 43,9, 36,4, 33,5, 32,6, 31,5, 13,5 (д, J = 2,9 Гц). МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₅H₂₃FN₃O⁺ [M+H⁺] 280,1820; найденный 280,1817.

4-(2-аминоэтил)-N-(4-фтор-3-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид гидрохлорид

10 *(16)*. Выход 90 мг (57%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43 (с, 1H), 7,89 (уш.с., 3H), 7,40 – 7,31 (м, 1H), 7,31 – 7,20 (м, 1H), 7,03 – 6,91 (м, 1H), 4,18 – 4,03 (м, 2H), 2,90 – 2,63 (м, 4H), 2,22 – 2,11 (м, 3H), 1,73 – 1,62 (м, 2H), 1,60 – 1,44 (м, 3H), 1,12 – 0,98 (м, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 155,8 (д, J = 237,0 Гц), 154,9, 136,7 (д, J = 2,5 Гц), 123,3 (д, J = 17,8 Гц), 122,7 (д, J = 4,3 Гц), 118,7 (д, J = 7,6 Гц), 114,2 (д, J = 22,8 Гц), 43,9, 36,8, 34,6, 32,7, 31,5, 15 *14,3* (д, J = 3,0 Гц). МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₅H₂₃FN₃O⁺ [M+H⁺] 280,1820; найденный 280,1820.

4-(2-аминоэтил)-N-(3,4-диметилфенил)пиперидин-1-карбоксамид гидрохлорид

20 *(17)*. Выход 92 мг (59%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29 (с, 1H), 7,96 (уш.с., 3H), 7,28 – 7,19 (м, 1H), 7,19 – 7,12 (м, 1H), 6,98 – 6,92 (м, 1H), 4,15 – 4,05 (м, 2H), 2,87 – 2,76 (м, 2H), 2,76 – 2,66 (м, 2H), 2,18 – 2,09 (м, 6H), 1,72 – 1,60 (м, 2H), 1,60 – 1,45 (м, 3H), 1,12 – 0,96 (м, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 155,0, 138,3, 135,5, 129,1, 129,0, 121,1, 117,3, 43,8, 36,4, 33,5, 32,6, 31,5, 19,6, 18,6. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₆H₂₆N₃O⁺ [M+H⁺] 276,2070; найденный 276,2072.

4-(2-аминоэтил)-N-(4-бром-3-метилфенил)пиперидин-1-

25 *карбоксамидгидрохлорид (18)*. Выход 116 мг (56%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,39 (с, 1H), 7,95 (уш.с., 3H), 7,29 (уш.с., 1H), 7,27 – 7,20 (м, 1H), 7,14 – 7,03 (м, 1H), 6,78 – 6,68 (м, 1H), 4,18 – 4,04 (м, 2H), 2,89 – 2,65 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 1,72 – 1,62 (м, 2H), 1,62 – 1,46 (м, 3H), 1,12 – 0,97 (м, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 154,9, 140,6, 137,2, 128,0, 122,2, 120,2, 116,7, 43,9, 36,4, 33,5, 32,6, 31,5, 21,2. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₅H₂₃BrN₃O⁺ 30 *[M+H⁺] 340,1019*; найденный 340,1019.

4-(2-аминоэтил)-N-(3,5-диметилфенил)пиперидин-1-карбоксамид гидрохлорид

(19). Выход 95 мг (61%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,30 (с, 1H), 7,92 (уш.с., 3H), 7,08

(с, 2H), 6,56 (с, 1H), 4,15 – 4,04 (м, 2H), 2,87 – 2,76 (м, 2H), 2,76 – 2,66 (м, 2H), 2,19 (с, 6H), 1,73 – 1,60 (м, 2H), 1,60 – 1,45 (м, 3H), 1,12 – 0,96 (м, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 154,9, 140,5, 137,0, 123,1, 117,4, 43,9, 36,4, 33,5, 32,6, 31,5, 21,1. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₆H₂₆N₃O⁺ [M+H⁺] 276,2070; найденный 276,2071.

5 *4-(2-аминоэтил)-N-(2,5-диметилфенил)пиперидин-1-карбоксида гидрохлорид (20)*. Выход 80 мг (51%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,00 – 7,78 (м, 4H), 7,06 – 7,00 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,88 – 6,79 (м, 1H), 4,14 – 3,99 (м, 2H), 2,89 – 2,68 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,72 – 1,62 (м, 2H), 1,61 – 1,46 (м, 3H), 1,14 – 0,98 (м, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО) δ 155,5, 137,9, 134,6, 129,9, 129,8, 126,6, 125,1, 44,0, 36,4, 33,6, 32,7, 31,5, 20,5, 17,5. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₆H₂₆N₃O⁺ [M+H⁺] 276,2070; найденный 276,2071.

10 *4-(2-Аминоэтил)-N-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксида гидрохлорид (21)*. Выход 75 мг (48%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,70 (с, 1H), 8,11 – 7,76 (м, 3H), 7,07 – 6,84 (м, 3H), 4,15 – 4,00 (м, 2H), 2,96 – 2,65 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,74 – 1,47 (м, 5H), 1,16 – 0,99 (м, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 155,8, 138,0, 136,4, 132,3, 126,2, 124,8, 124,3, 44,0, 36,4, 33,6, 32,7, 31,5, 20,2, 18,5. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₆H₂₆N₃O⁺ [M+H⁺] 276,2070; найденный 276,2075.

20 *4-(2-аминоэтил)-N-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-карбоксида гидрохлорид (22)*. Выход 81 мг (46%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (с, 1H), 8,11 – 7,85 (м, 4H), 7,80 – 7,71 (м, 1H), 7,49 – 7,38 (м, 1H), 7,28 – 7,18 (м, 1H), 4,22 – 4,06 (м, 2H), 2,94 – 2,69 (м, 4H), 1,76 – 1,63 (м, 2H), 1,63 – 1,46 (м, 3H), 1,15 – 0,98 (м, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 154,5, 141,7, 129,4, 129,1 (q, J = 31,2 Гц), 124,3 (q, J = 272,0 Гц), 122,8 (д, J = 1,1 Гц), 117,6 (q, J = 3,9 Гц), 115,4 (q, J = 4,0 Гц), 43,9, 36,5, 33,5, 32,6, 31,4. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₅H₂₁F₃N₃O⁺ [M+H⁺] 316,1631; найденный 316,1629.

25 *4-(2-Аминоэтил)-N-(2-метокси-5-метилфенил)пиперидин-1-карбоксида гидрохлорид (23)*. Выход 95 мг (58%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,93 (уш.с., 3H), 7,60 – 7,40 (м, 2H), 6,89 – 6,83 (м, 1H), 6,82 – 6,75 (м, 1H), 4,06 – 3,96 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,87 – 2,71 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 1,74 – 1,61 (м, 2H), 1,61 – 1,45 (м, 3H), 1,14 – 0,99 (м, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 154,7, 147,8, 128,8, 128,4, 123,2, 122,7, 110,7, 55,8, 43,9, 36,4, 33,5, 32,5, 31,3, 20,5. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₆H₂₆N₃O₂⁺ [M+H⁺] 292,2020; найденный 292,2021.

30 *4-(2-Аминоэтил)-N-(3-хлорфенил)пиперидин-1-карбоксамид гидрохлорид (24)*. Выход 71 мг (45%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 8,08 (уш.с., 3H), 7,68 (с,

1H), 7,48 – 7,38 (м, 1H), 7,27 – 7,16 (м, 1H), 6,99 – 6,88 (м, 1H), 4,22 – 4,04 (м, 2H), 2,88 – 2,66 (м, 4H), 1,74 – 1,47 (м, 5H), 1,14 – 0,95 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 154,5, 142,5, 132,6, 129,8, 121,0, 118,8, 117,7, 43,9, 36,4, 33,4, 32,6, 31,5. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₄H₂₁ClN₃O⁺ [M+H⁺] 282,1368; найденный 282,1366.

5 Синтез бензил(2-(1-бензоилпиперидин-4-ил)этил)карбаматов 25-26

К охлажденному льдом раствору бензил-(2-(пиперидин-4-ил)этил)карбамата **2** (смесь А, приблизительно 0,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) добавляли Et₃N (61 мг, 0,6 ммоль) и далее по каплям соответствующий бензоилхлорид (0,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Раствор разводили CH₂Cl₂ (6 мл) и смешивали с 1 н. раствором HCl (10 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной хроматографией.

Защищенное Cbz соединение растворяли в метаноле (15 мл). Раствор продували аргоном с последующим добавлением 10% Pd/C (3 мол. % Pd). Полученную суспензию продували аргоном и водородом и перемешивали в атмосфере газообразного водорода (1 атм) в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита для удаления катализатора и концентрировали с выделением неочищенного продукта, который очищали кислотнo-щелочной экстракцией. Продукт растворяли в небольшом количестве EtOAc и смешивали с необходимым количеством раствора HCl в EtOAc с получением стабильной в условиях окружающей среды гидрохлоридной соли.

(4-(2-Аминоэтил)пиперидин-1-ил)(фенил)метанона гидрохлорид (**25**). Выход 79 мг (59%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 (уш.с., 3H), 7,47 – 7,40 (м, 3H), 7,40 – 7,32 (м, 2H), 4,46 (уш.с., 1H), 3,55 (уш.с., 1H), 3,09 – 2,65 (м, 4H), 1,84 – 1,46 (м, 5H), 1,19 – 0,99 (м, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 168,9, 136,4, 129,3, 128,4, 126,6, 47,1 (уш.с.), 41,5 (уш.с.), 36,3, 33,3, 32,6, 31,8 – 31,2 (м). МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₄H₂₁N₂O⁺ [M+H⁺] 233,1648; найденный 233,1644.

(4-(2-Аминоэтил)пиперидин-1-ил)(*m*-толил)метанон (**26**). Выход 82 мг (58%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91 (уш.с., 3H), 7,35 – 7,28 (м, 1H), 7,28 – 7,22 (м, 1H), 7,19 – 7,10 (м, 2H), 4,45 (уш.с., 1H), 3,56 (уш.с., 1H), 3,08 – 2,64 (м, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,83 – 1,45 (м, 5H), 1,16 – 0,99 (м, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 169,0, 137,7, 136,4, 129,8, 128,2, 127,1, 123,6, 47,0 (уш.с.), 41,4 (уш.с.), 36,3, 33,3, 32,6, 31,8 – 31,1 (м), 20,9. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₅H₂₃N₂O⁺ [M+H⁺] 247,1805; найденный 247,1805.

Синтез бензил-(2-(1-(арилсульфонил)пиперидин-4-ил)этил)карбаматов 27-29

К раствору бензил-(2-(пиперидин-4-ил)этил)карбамата **2** (смесь А, приблизительно 0,5 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли триэтиламин (56 мг, 0,550 ммоль) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина (ДМАП). После перемешивания при 5 комнатной температуре в течение 15 мин по каплям медленно добавляли раствор соответствующего сульфонилхлорида (0,550 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в атмосфере инертного газа в течение 12 часов. После 10 полного превращения реакцию смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водный слой экстрагировали EtOAc, промывали H₂O, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (элюент: EtOAc + гексан).

Защищенное Cbz соединение растворяли в метаноле (15 мл). Раствор продували аргоном с последующим добавлением 10% Pd/C (3 мол. % Pd). Полученную суспензию продували аргоном и водородом и перемешивали в атмосфере газообразного водорода (1 15 атм) в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита для удаления катализатора и концентрировали с выделением неочищенного продукта, который очищали кислотнo-щелочной экстракцией. Продукт растворяли в небольшом количестве EtOAc и смешивали с необходимым количеством раствора HCl в EtOAc с получением стабильной в условиях окружающей среды гидрохлоридной соли.

20 *2-[1-(Фенилсульфонил)пиперидин-4-ил]этанамин гидрохлорид (27)*. Выход 85 мг (56%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08 (уш.с., 3H), 7,77 – 7,60 (м, 5H), 3,66 – 3,56 (м, 2H), 2,79 – 2,64 (м, 2H), 2,23 – 2,07 (м, 2H), 1,75 – 1,63 (м, 2H), 1,52 – 1,38 (м, 2H), 1,38 – 1,21 (м, 1H), 1,21 – 1,05 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 135,4, 133,1, 129,4, 127,4, 46,0, 36,2, 32,9, 31,4, 30,5. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₃H₂₁N₂ O₂S⁺ [M+H⁺] 269.1318; 25 найденный 269,1317.

2-{1-[4-Фторфенил]сульфонил}пиперидин-4-ил}этанамин гидрохлорид (28). Выход 125 мг (78%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 (уш.с., 3H), 7,85 – 7,76 (м, 2H), 7,54 – 7,44 (м, 2H), 3,67 – 3,53 (м, 2H), 2,81 – 2,64 (м, 2H), 2,24 – 2,09 (м, 2H), 1,76 – 1,63 (м, 2H), 1,53 – 1,39 (м, 2H), 1,39 – 1,22 (м, 1H), 1,22 – 1,05 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,6 (д, J = 251,7 Гц), 131,9 (д, J = 2,9 Гц), 130,5 (д, J = 9,6 Гц), 116,6 (д, J = 22,6 Гц), 30 30, δ 45,9, 36,2, 32,9, 31,4, 30,5. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₃H₂₀FN₂O₂S⁺ [M+H⁺] 287,1224; найденный 287,1224.

2-{1-[4-(Метилфенил)сульфонил]пиперидин-4-ил}этанамин гидрохлорид (29).

Выход 115 мг (72%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 (уш.с., 3H), 7,61 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 3,64 – 3,52 (м, 2H), 2,80 – 2,64 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,19 – 2,04 (м, 2H), 1,74 – 1,62 (м, 2H), 1,51 – 1,38 (м, 2H), 1,36 – 1,21 (м, 1H), 1,21 – 1,04 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 143,5, 132,4, 129,8, 127,5, 45,9, 36,2, 32,9, 31,4, 30,5, 21,0. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₁₄H₂₃N₂O₂S⁺ [M+H⁺] 283,1475; найденный 283,1474.

2-(1-Метилпиперидин-4-ил)этан-1-амина гидрохлорид (30)

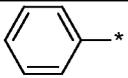
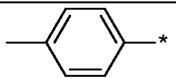
Гидрохлорид 2-(1-метилпиперидин-4-ил)этан-1-амина (30) синтезировали из 1-метилпиперидин-4-она (в масштабе 0,5 ммоль) по той же методике, что и для соединений 1, 7-24. Общий выход за три стадии - 47 мг (44%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 (уш.с., 1H), 8,19 (уш.с., 3H), 3,37 – 3,26 (м, 2H), 2,93 – 2,72 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 1,87 – 1,75 (м, 2H), 1,65 – 1,37 (м, 5H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 53,2, 42,5, 36,3, 32,8, 29,9, 28,6. МСВР (ИЭР) рассчитанный для C₈H₁₉N₂⁺ [M+H⁺] 143,1543; найденный 143,1544.

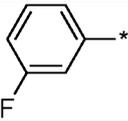
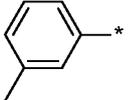
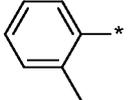
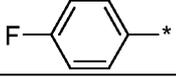
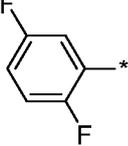
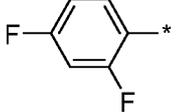
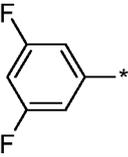
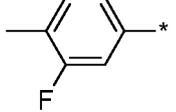
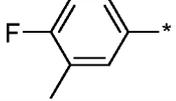
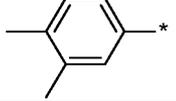
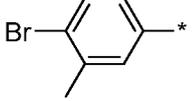
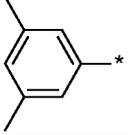
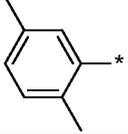
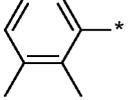
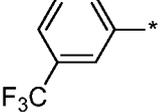
Агонистическая активность в отношении TAAR1 in vitro

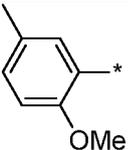
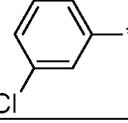
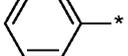
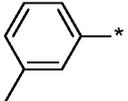
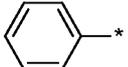
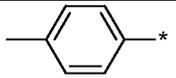
Соединения 7-30, синтезированные, как описано выше (а также исходный 4-(2-аминоэтил)-N-фенилпиперидин-1-карбоксамид, использованный в качестве эталонной молекулы), прошли испытания методом определения биолюминесцентного резонансного переноса энергии (BRET) с использованием клеток HEK-293, временно трансфектированных кДНК для TAAR, а также биосенсором цАМФ на основе BRET (EPAC). На начальном этапе провели испытания соединений в концентрации 10 мкМ, а в дальнейшем не изучались соединения, вызывавшие активацию TAAR1 < 20% (относительно 1 мкМ ПЭА). Активные соединения дополнительно оценивали по зависимости «доза-ответ» для определения значения EC₅₀. Эти данные показаны в таблице 1.

25

Таблица 1. Агонистическая активность соединений 7-31 в отношении TAAR1.

Соединение	Ar	EC ₅₀ , мМ
1		0,507
7		неактивно ^a

8		неактивно
9		0,052
10		неактивно
11		0,206
12		0,273
13		неактивно
14		неактивно
15		неактивно
16		0,143
17		0,033
18		0,037
19 (AP163)		0,112
20		0,042
21		0,914
22		0,035

23		1,90
24		неактивно
25		0,635
26		0,634
27		неактивно
28		неактивно
29		неактивно
30	—	неактивно

^a Активация TAAR1 менее чем на 20% в сравнении с 1 мкМ ПЭА.

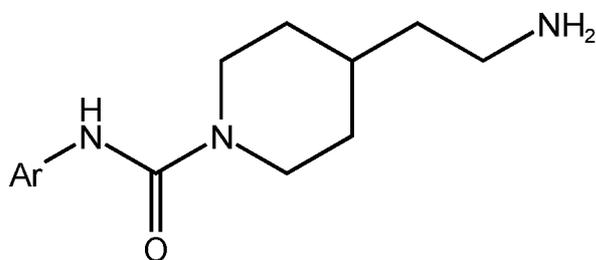
Согласно данным, показанным в таблице 1, агонистическая активность ряда мочевины (1, 7-24) очень чувствительна к характеру замещения ароматического фрагмента. Даже замещение одной метильной группой (ср. 1 в сравнении с 7, 9 или 10) может сделать соединения неактивными (7 и 10) или повысить активность соединения в десять раз (9). Монофторирование также оказало заметное влияние на агонистическую активность *o*-фторзамещенных (8) соединений и *p*-фторзамещенных (11) соединений, обладающих микромолярной и субмикромолярной активностью, соответственно. Подобным образом, различные бисфторированные ароматические варианты сильно различались по активности — от активного 2,5-дифторзамещенного соединения (12) до неактивных 2,4-дифтор- (13) и 3,5-дифторзамещенных соединений (14). Моно- и диметилзамещенные подгруппы соединений (соединения 16-20) позволили получить наиболее активные соединения в ряду мочевины. Неактивное соединение 24 схожим образом отличается от его аналогично замещенных, но активных аналогов, соединений 9 и 22 (но при этом является таким же неактивным, как и прямой фторзамещенный аналог 8).

Что же касается заменителей мочевины, то применение бензамидов 25 и 26 не является такими многообещающим. Несмотря на то, что простое незамещенное соединение 25 схоже по эффективности с 4-(2-аминоэтил)-*N*-фенилпиперидин-1-карбоксамидом, *m*-метилзамещенная форма практически не показала увеличения активности в сравнении с

соединением **25**, как, например, аналогичная *m*-метилзамещенная форма в ряду мочевины (ср. соединение **9**). Точно так же ни один из сульфаниламидов **27-29** не являлся подходящим заменителем ряда основных мочевины. Отсутствие активности соединения **30** можно было ожидать, учитывая распространенную мимикрию биогенных аминов, таких как ПЭА, объемными арил(карбамоильными) группами в ряду активных соединений.

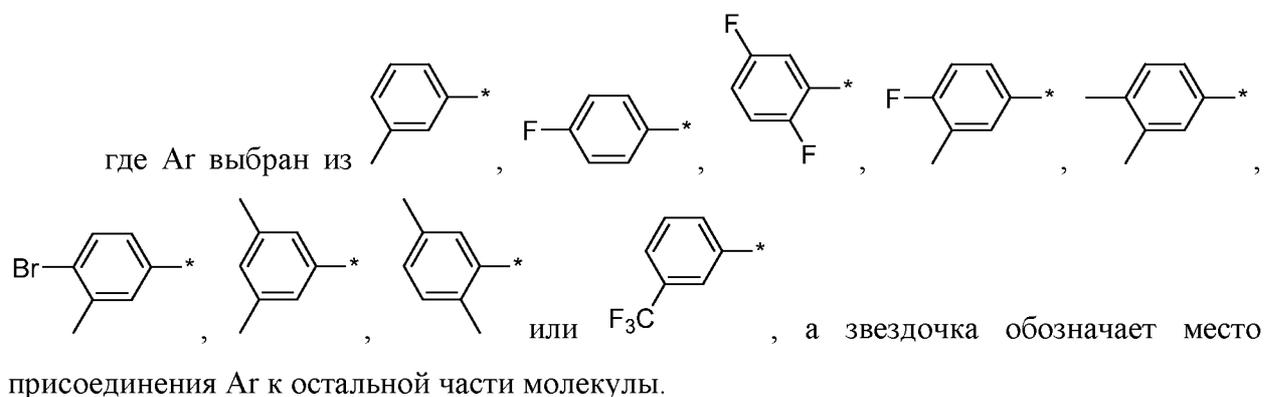
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы 1a или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, при этом соединение формулы 1a представляет собой:



5

Формула 1a



10 2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы 1a выбрано из:

4-(2-аминоэтил)-N-(3-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамида,

4-(2-аминоэтил)-N-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоксамида,

4-(2-аминоэтил)-N-(2,5-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксамида,

15 4-(2-аминоэтил)-N-(4-фтор-3-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамида,

4-(2-аминоэтил)-N-(3,4-диметилфенил)пиперидин-1-карбоксамида,

4-(2-аминоэтил)-N-(4-бром-3-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамида,

4-(2-аминоэтил)-N-(3,5-диметилфенил)пиперидин-1-карбоксамида,

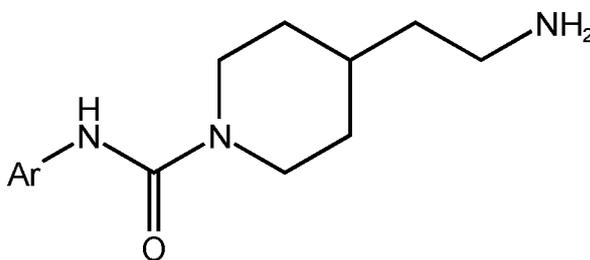
4-(2-аминоэтил)-N-(2,5-диметилфенил)пиперидин-1-карбоксамид или

4-(2-аминоэтил)-N-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-карбоксамид.

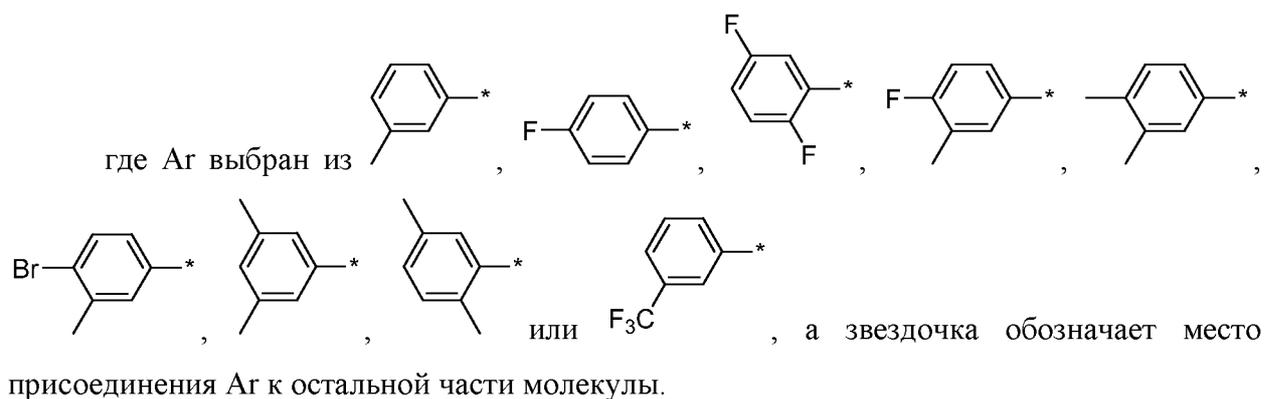
2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое заболевание и нейродегенеративное заболевание.

3. Применение по п. 1, отличающееся тем, что заболевание, расстройство или состояние выбрано из депрессии, тревоги, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройств, вызванных стрессом, психозов, шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, эпилепсии, мигрени, повышенного артериального давления (гипертонии), злоупотребления алкоголем или наркотиками, никотиновой зависимости, расстройства пищевого поведения, сахарного диабета, осложнений при сахарном диабете, ожирения, дислипидемии, нарушений, связанных с потреблением и расходом энергии, нарушений, связанных с нарушением гомеостаза температуры тела, нарушения сна и циркадного ритма и сердечно-сосудистых заболеваний.

4. Применение фармацевтической композиции для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы 1a или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, при этом соединение представлено формулой 1a:



Формула 1a



5. Применение фармацевтической композиции по п. 4, в котором вспомогательное вещество выбрано из группы, включающей фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель и растворитель.

6. Применение фармацевтической композиции по п. 4, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция представлена в виде лекарственной формы, выбранной из группы, включающей таблетки, порошок, гранулы, пилюли, суспензию, пеллеты, капсулы, саше и раствор для инъекций.

7. Применение по п. 4, отличающееся тем, что заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое заболевание и нейродегенеративное заболевание.

8. Применение по п. 4, отличающееся тем, что заболевание, расстройство или состояние выбрано из депрессии, тревоги, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройств, вызванных стрессом, психозов, шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, эпилепсии, мигрени, повышенного артериального давления (гипертонии), злоупотребления алкоголем или наркотиками, никотиновой зависимости, расстройства пищевого поведения, сахарного диабета, осложнений при сахарном диабете, ожирения, дислипидемии, нарушений, связанных с потреблением и расходом энергии, нарушений, связанных с нарушением гомеостаза температуры тела, нарушения сна и циркадного ритма и сердечно-сосудистых заболеваний.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202292501**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:***A61K 31/445 (2006.01)**A61P 25/00 (2006.01)**A61P 25/18 (2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/445, A61P 25/00, 25/18

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, Patentscope, Reaxys, PubMed, eLIBRARY, Google, Яндекс**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	EA 201391815 A1 (Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ) 2014-04-30 реферат, формула	1-8
A	EA 201590454 A1 (Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ) 2015-09-30 реферат, формула	1-8
A	RUTIGLIANO G et al. The Case for TAAR1 as a Modulator of Central Nervous System Function. FRONT. PHARMACOL. 2018, Vol. 8, Article 987 <doi: 10.3389/fphar.2017.00987> abstract, fig. 4	1-8
A	DEDIC N et al. Therapeutic Potential of TAAR1 Agonists in Schizophrenia: Evidence from Preclinical Models and Clinical Studies. INT. J. MOL. SCI. 2021, Vol. 22, Article 13185 <doi: 10.3390/ijms222413185> abstract, fig. 1, table 2	1-8
A	NAIR PC et al. Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1): Molecular and Clinical Insights for the Treatment of Schizophrenia and Related Comorbidities. ACS PHARMACOL. TRANSL. SCI. 2022, Vol. 5, P. 183-188 <doi: 10.1021/acspsci.2c00016> abstract, fig. 1	1-8

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - 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

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - 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: **09/02/2023**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан