



(51) МПК  
*C07C 211/16* (2006.01)  
*A61P 1/08* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)  
*A61P 25/18* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009114171/04, 17.09.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 17.09.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 15.09.2006 US 60/825,868

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2010 Бюл. № 29

(45) Опубликовано: 27.09.2012 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: GB 2127819 A, 18.04.1984. US 5436272 A, 25.07.1995. SU 1274622 A3, 30.11.1986. SU 1209026 A, 30.01.1986. SU1461372 A3, 23.02.1989.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 15.04.2009

(86) Заявка РСТ:  
 US 2007/078682 (17.09.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2008/034142 (20.03.2008)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,  
 ООО "Юридическая фирма Городиский и  
 Партнеры", Е.Е. Назиной

(72) Автор(ы):

**БХАТ Лаксминарайян (US),**  
**БХАТ Сеема Рани (US)**

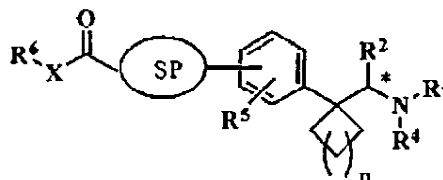
(73) Патентообладатель(и):

**РИВАЙВА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.**  
**(US)**

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ, СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ЦИКЛОАЛКИЛМЕТИЛАМИНОВ

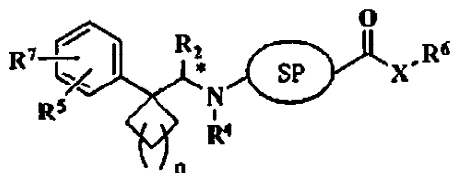
(57) Реферат:

Изобретение относится к новым производным циклоалкилметиламинов формулы (II) и (IV), обладающих ингибирующим действием в отношении транспортеров моноамина. В формуле (II)



n равно 1; SP означает спейсер - C<sub>1-6</sub>алкилен-O-; X означает O или NH; R<sup>2</sup> означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил; R<sup>3</sup> означает водород, -COO-C<sub>1-6</sub>алкил или -COO-C<sub>1-6</sub>алкиленфенил; R<sup>4</sup> означает водород; R<sup>5</sup>

означает водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкокси; и R<sup>6</sup> означает C<sub>1-6</sub>алкил. В формуле (IV)



n равно 1; SP означает спейсер, выбранный из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкилена или

простой связи; X означает O или NH; R<sup>2</sup> означает C<sub>1-6</sub>алкил; R<sup>4</sup> означает водород или фенилC<sub>1-6</sub>алкил; R<sup>5</sup> означает галоген, гидроксигруппу или C<sub>1-6</sub>алкокси; R<sup>6</sup> означает C<sub>1-6</sub>алкил; R<sup>7</sup> означает водород, галоген, гидроксигруппу или C<sub>1-6</sub>алкокси. Изобретение также относится к способу ингибирования транспортеров моноамина при лечении или предотвращении ожирения или депрессии. 3 н. и 9 з.п. ф-лы.

RU 2 4 6 2 4 5 1 C 2

RU 2 4 6 2 4 5 1 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07C 211/16* (2006.01)  
*A61P 1/08* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)  
*A61P 25/18* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009114171/04, 17.09.2007**

(24) Effective date for property rights:  
**17.09.2007**

Priority:

(30) Convention priority:  
**15.09.2006 US 60/825,868**

(43) Application published: **20.10.2010 Bull. 29**

(45) Date of publication: **27.09.2012 Bull. 27**

(85) Commencement of national phase: **15.04.2009**

(86) PCT application:  
**US 2007/078682 (17.09.2007)**

(87) PCT publication:  
**WO 2008/034142 (20.03.2008)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
E.E. Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**BKhAT Lakshminarajan (US),  
BKhAT Seema Rani (US)**

(73) Proprietor(s):

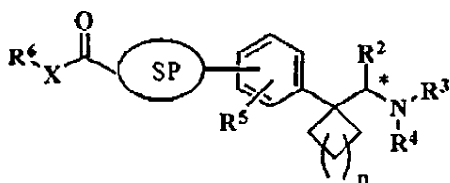
**RIVAJVA FARMAS'JUPTIKALS, INK. (US)**

(54) **METHOD OF PRODUCING, METHODS OF USING AND COMPOSITION OF  
CYCLOALKYLMETHYLAMINES**

(57) Abstract:

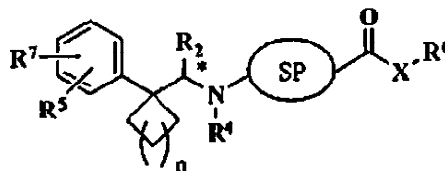
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel cycloalkylmethylamine derivatives of formula (II) and (IV), having monoamine transporter inhibiting activity. In formula (II):



, n equals 1; SP denotes a spacer - C<sub>1-6</sub>alkylene-O-; X denotes O or NH; R<sup>2</sup> denotes hydrogen or C<sub>1-6</sub>alkyl; R<sup>3</sup> denotes hydrogen, -COO-C<sub>1-6</sub>alkyl or -COO-C<sub>1-6</sub>alkylene phenyl; R<sup>4</sup> denotes hydrogen; R<sup>5</sup> denotes hydrogen, halogen, C<sub>1-6</sub>alkoxy; and

R<sup>6</sup> denotes C<sub>1-6</sub>alkyl. In formula (IV):



n equals 1; SP denotes a spacer selected from a group consisting of C<sub>1-6</sub>alkylene or a single bond; X denotes O or NH; R<sup>2</sup> denotes C<sub>1-6</sub>alkyl; R<sup>4</sup> denotes hydrogen or phenyl C<sub>1-6</sub>alkyl; R<sup>5</sup> denotes halogen, hydroxy group or C<sub>1-6</sub>alkoxy; R<sup>6</sup> denotes C<sub>1-6</sub>alkyl; R<sup>7</sup> denotes hydrogen, halogen, hydroxy group or C<sub>1-6</sub>alkoxy.

EFFECT: high effectiveness when treating or preventing obesity or depression.

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США № 60/825868, поданной 15 сентября 2006 г., которая полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки.

5 1. Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к циклоалкилметиламинам, способу получения циклоалкилметиламинов и способам применения циклоалкилметиламинов для фармакологического лечения ожирения и обусловленных ожирением заболеваний.

10 2. Уровень техники

Ожирение является хроническим заболеванием, которым страдают миллионы людей во всем мире, особенно в развитых странах. Данное заболевание характеризуется избытком жира в организме, и наличие ожирения обычно определяют путем вычисления ВМІ (индекс массы тела) субъекта. Считается, что субъект страдает ожирением, если ВМІ субъекта равен 30 или выше. Ожирение может прямо или косвенно вызывать целый ряд проблем, связанных со здоровьем, например, диабет типа 2, заболевание коронарных сосудов сердца, высокий уровень триглицеридов в крови, высокое кровяное давление и инсульт. Ожирение также повышает риск возникновения некоторых типов рака. Мужчины, страдающие ожирением, чаще, чем мужчины с нормальной массой тела, умирают от рака ободочной кишки, прямой кишки и предстательной железы. Женщины, страдающие ожирением, чаще, чем женщины, не страдающие ожирением, умирают от рака желчного пузыря, молочной железы, матки, шейки матки и яичников. Смерть от некоторых типов рака может быть более вероятной потому, что из-за ожирения рак труднее обнаружить на ранних стадиях (например, у женщины, страдающей ожирением, первоначальная небольшая припухлость при раке молочной железы может не прощупываться). Недавние исследования показывают, что ожирение увеличивает риск возникновения слабоумия, подобного болезни Альцгеймера. Другие заболевания и проблемы ухудшения здоровья, связанные с ожирением, включают заболевание желчного пузыря, желчные конкременты, остеоартрит, подагру или боли в суставах, приступы апноэ во сне, физиологические и социальные проблемы.

Ожирение может быть вызвано многими факторами, при этом основным и единственным фактором, который не поддается контролю со стороны человека, является генетическая предрасположенность. Другие важные факторы, определяющие ожирение, включают механизмы накопления жира; баланс между потреблением и расходом энергии; образ жизни человека: питание и физические нагрузки; психологические, культурные и социально-экономические влияния. Несмотря на кажущееся неумолимое распространение данного заболевания, в фармакотерапии ожирения существуют некоторые достижения. Лекарственные средства, предназначенные для лечения ожирения, можно разделить на три группы: лекарственные средства, уменьшающие потребление пищи или подавляющие аппетит; лекарственные средства, изменяющие обмен веществ или блокирующие абсорбцию жира; и лекарственные средства, увеличивающие термогенез. В настоящее время существуют только два лекарственных средства, разрешенных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) для длительного лечения ожирения, которые включают блокатор абсорбции жира орлистат (XENICAL®) и препарат для подавления аппетита сибутрамин (MERIDIA®). Единственная испытанная комбинация термогенных средств включает эфедрин и кофеин, но лечение такими лекарственными средствами не разрешено контрольными органами.

Блокатор абсорбции жира, орлистат, действует в желудочно-кишечном тракте, блокируя фермент, необходимый для расщепления жира. Вместо абсорбции в кишечнике, до одной трети жира, потребляемого человеком, выводится в стуле. При этом орлистат блокирует абсорбцию необходимых жирорастворимых витаминов А, D, Е и К, а также бета-каротина. Указанный фактор является одним из основных ограничений применения данного лекарственного средства для длительного лечения ожирения. Наиболее распространенными другими побочными эффектами орлистата являются вздутие живота, диарея и маслянистый стул.

В категории препаратов для подавления аппетита, предназначенных для лечения ожирения, в настоящее время на фармацевтическом рынке представлено лишь несколько норадренергических и серотонергических лекарственных средств, относящихся к семейству 2-арилэтиламинов. Норадренергические средства, такие как фенилпропаноламин (ACUTRIM®, DEXATRIM®), диэтилпропион (TENUATE®) и фентермин (FASTIN®, IONAMIN®), разрешены для кратковременного лечения ожирения. При этом норадренергическое и серотонергическое средство сибутрамин (MERIDIA®) является единственным лекарственным средством в категории препаратов для подавления аппетита, разрешенным для длительного лечения ожирения. Сибутрамин имеет циклобутанметиламиновый остов, который главным образом определяет уникальные фармакологические свойства данного препарата.

За последние 10 лет был опубликован целый ряд отчетов о возможном применении сибутрамина как отдельно, так и в комбинации с другими лекарственными средствами, для лечения и/или профилактики разных заболеваний и/или нарушений помимо ожирения (см. Montana, J.G., публикация международной заявки № WO 2004/058237; Lulla, A. et al., публикация международной заявки № WO 2004/096202; Jerussi, T.P. et al., публикация международной заявки № WO 02/060424; Senanayake, C.H. et al., публикация международной заявки № WO 01/51453; Heal, D.J., публикация международной заявки № WO 01/00205; Birch, A.M. et al., публикация международной заявки WO 01/00187; Mueller, P., публикация международной заявки № WO 00/32178; Bailey, C., публикация международной заявки № WO 98/11884; Kelly, P., публикация международной заявки № WO 98/13034). Сибутрамин, например, применяют для лечения тошноты, рвоты и подобных состояний; нарушения познавательных способностей; нарушений питания; увеличения массы тела; синдрома раздраженной толстой кишки; обсессивно-компульсивных нарушений; адгезии тромбоцитов; апноэ, аффективных расстройств, таких как нарушение внимания, депрессия и состояние тревоги; нарушений мужской и женской половой функции; синдрома беспокойных ног; остеоартрита; злоупотребления вредными веществами, включая никотиновую и кокаиновую зависимость; нарколепсии; боли, такой как нейрогенная боль, диабетическая невропатия и хроническая боль; мигрени; нарушений функции головного мозга; хронических нарушений, таких как предменструальный синдром; и недержания мочи.

Как правило, сибутрамин обладает рядом терапевтических достоинств благодаря его уникальным фармакологическим свойствам. Однако терапевтическое применение сибутрамина для лечения ожирения, а также других заболеваний и нарушений в настоящее время является недостаточно широким из-за некоторых ограничений и вредных побочных эффектов, связанных с данным лекарственным средством. Основные вредные явления, которые в некоторых случаях представляют угрозу для жизни, включают повышение кровяного давления и побочные эффекты, возникающие

в результате взаимодействия лекарственных средств, например синдром серотонина. Большинство указанных вредных явлений в некоторой степени связано с обменом веществ. Сибутрамин оказывает фармакологическое действие главным образом через метаболиты первичного ( $M_1$ ) и вторичного ( $M_2$ ) амина. Сибутрамин  
5 метаболизируется в печени в основном под воздействием изоферментов цитохрома P450 (3A4) с образованием десметиловых метаболитов  $M_1$  и  $M_2$ . Указанные активные метаболиты далее метаболизируются в процессе гидроксилирования и конъюгации в фармакологически неактивные метаболиты  $M_5$  и  $M_6$ . Периоды полувыведения  
10 терапевтически активных первичных и вторичных метаболитов  $M_1$  и  $M_2$  составляют соответственно 14 и 16 часов. Из литературных источников следует, что обмен веществ, опосредуемый цитохромом P450, и продолжительные периоды полувыведения активных метаболитов ( $M_1$  и  $M_2$ ) в значительной степени являются  
15 причиной вредных явлений, таких как повышение кровяного давления и другие побочные эффекты, возникающие в результате взаимодействия сибутрамина с другими лекарственными средствами.

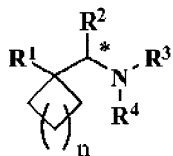
Поэтому существует необходимость и большая потребность в более безопасных и эффективных препаратах для подавления аппетита следующего поколения для  
20 лечения ожирения. Идеальное лекарственное средство в данном классе должно обладать сильной активностью препарата для подавления аппетита, установленным воздействием на потерю жира, быть хорошо переносимым при неотложном и продолжительном введении и вызывать менее выраженные побочные эффекты по сравнению с сибутрамином и фентермином.

### 3. Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим новые аналоги циклоалкилметиламина, и применению указанных композиций для лечения ожирения и родственных патологических состояний. Настоящее изобретение относится к  
30 способам получения таких аналогов циклоалкилметиламина. Настоящее изобретение относится также к способам применения аналогов циклоалкилметиламина и фармацевтической композиции, содержащей аналоги циклоалкилметиламина, для лечения или предотвращения ожирения и обусловленных ожирением заболеваний и/или нарушений.

Соединения по настоящему изобретению представляют собой норадренергические и серотонергические активные препараты для подавления аппетита следующего поколения и являются особенно эффективными и безопасными для лечения ожирения и обусловленных ожирением заболеваний и/или нарушений. Указанные соединения  
40 являются полезными благодаря благоприятному обмену веществ, фармакокинетическому и фармакологическому профилю. В частности, указанные соединения метаболизируются главным образом под воздействием гидролитических ферментов, а не ферментов цитохрома P450. Указанные соединения обладают хорошо прогнозируемым фармакокинетическим профилем и особенно полезны благодаря  
45 тому, что их метаболиты оказывают менее выраженное системное действие по сравнению с активным лекарственным средством.

Одним объектом настоящего изобретения являются производные циклоалкилметиламина, включающие соединения структурной формулы (I)



5

### Формула (I)

их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, при условии, что соединения по настоящему изобретению содержат легкорасщепляемую группу, конъюгированную непосредственно или через спейсер с одним из заместителей  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$ ; где  $n$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$R^1$  и  $R^2$  независимо означают водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил, либо  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомами, к которым присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , необязательно образуют циклоалкильное, замещенное циклоалкильное, циклогетероалкильное или замещенное циклогетероалкильное кольцо, которое необязательно конденсировано с арильным, замещенным арильным, гетероарильным, замещенным гетероарильным, циклоалкильным, замещенным циклоалкильным, циклогетероалкильным или замещенным циклогетероалкильным кольцом;

$R^3$  может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероариалкил или замещенный гетероариалкил; и

$R^4$  может означать водород, алкил или замещенный алкил.

### 4. Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам фармакологического лечения ожирения и обусловленных ожирением заболеваний и/или нарушений. Настоящее изобретение относится также к способам получения новых препаратов для подавления аппетита, которые метаболизируются главным образом гидролитическими ферментами. Однако прежде чем приступить к подробному описанию изобретения, сначала будет дано определение следующих терминов.

#### 4.1. Определения терминов

За исключением особо оговоренных случаев термины, используемые в настоящем изобретении, включая описание изобретения и формулу изобретения, имеют приведенные ниже значения. Следует отметить, что используемые в описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста не следует обратное. Определения стандартных химических терминов можно найти в публикациях, приведенных в качестве ссылки, которые включают Carey and Sundberg (1992) "Advanced Organic Chemistry 3<sup>rd</sup> Ed." Vols. A and B, Plenum Press, New York. При осуществлении настоящего изобретения использованы, за исключением особо оговоренных случаев, стандартные методы масс-спектрометрии, химии белков, биохимии, методы рекомбинантных ДНК и фармакологии, известные в данной области. Композиции и препараты, рассмотренные в настоящем описании изобретения, могут быть получены с использованием фармацевтически приемлемых наполнителей и солей, описанных в

публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990).

5 Термин “соединения по настоящему изобретению” означает соединения, представленные структурными формулами (I)-(IV), приведенными в настоящем описании изобретения, и включают любые конкретные соединения, определяемые указанными формулами, структура которых рассмотрена в настоящем описании. Соединения по настоящему изобретению могут быть идентифицированы по химической структуре и/или химическому названию. При возникновении 10 противоречия между химической структурой и химическим названием химическая структура имеет определяющее значение для идентификации соединения. Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и поэтому могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры с двойной связью (то есть геометрические изомеры), энантиомеров или 15 диастереоизомеров. Таким образом, химические структуры, рассмотренные в настоящем описании, включают все возможные энантиомеры и стереоизомеры иллюстрированных соединений, в том числе чистые стереоизомеры (например, чистые геометрические изомеры, чистые энантиомеры или чистые диастереомеры) и смеси 20 энантиомеров и стереоизомеров. Смеси энантиомеров и стереоизомеров могут быть разделены на входящие в их состав энантиомеры или стереоизомеры при помощи методов разделения или хирального синтеза, хорошо известных квалифицированному специалисту. Соединения по настоящему изобретению могут также существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную форму, кетоформу и их смеси. 25 Таким образом, химические структуры, рассмотренные в настоящем описании, включают все возможные таутомерные формы иллюстрированных соединений. Соединения по настоящему изобретению включают также меченные изотопами соединения, в которых у одного или нескольких атомов атомная масса отличается от 30 атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по настоящему изобретению, включают, не ограничиваясь ими, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F и <sup>36</sup>Cl. Кроме того, должно быть понятно, что при иллюстрации частей структуры соединений по настоящему изобретению скобки из пунктирных линий показывают точку присоединения части 35 структуры к остальной части молекулы.

Термин “композиция по настоящему изобретению” означает по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, 40 вместе с которым данное соединение вводят субъекту. Соединения по настоящему изобретению вводят в выделенной форме, то есть отделенными от органической реакционной смеси, используемой в процессе синтеза.

Термин “алкил” означает насыщенный или ненасыщенный одновалентный углеводородный радикал с разветвленной цепью, прямой цепью или циклической 45 структурой, полученный при удалении одного атома водорода от одного атома углерода в исходном алкане, алкене или алкине. Типичные алкильные группы включают, не ограничиваясь ими, метил; этилы, такие как этанил, этенил, этинил; пропи- 50 лы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил, циклопропан-1-ил, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), циклопроп-1-ен-1-ил, циклопроп-2-ен-1-ил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил и т.д.; бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метилпропан-1-ил, 2-метилпропан-2-ил, циклобутан-1-ил, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метилпроп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил, бут-1-ин-1-ил,



бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и т.д.; и тому подобные.

Термин “алкил”, в частности, означает радикалы с любой степенью или уровнем насыщенности, то есть группы, имеющие исключительно простые углерод-углеродные связи, группы, имеющие одну или несколько двойных углерод-углеродных связей, группы, имеющие одну или несколько тройных углерод-углеродных связей, и группы, имеющие совокупность простых, двойных и тройных углерод-углеродных связей. Если имеется в виду конкретный уровень насыщенности, используются выражения “алканил”, “алкенил” и “алкинил”. Алкильная группа предпочтительно включает 1-20 атомов углерода, более предпочтительно 1-10 атомов углерода.

Термин “алканил” означает насыщенный алкильный радикал с разветвленной цепью, прямой цепью или циклической структурой, полученный в результате удаления одного атома водорода от одного атома углерода в исходном алкане. Типичные алканильные группы включают, не ограничиваясь ими, метанил; этанил; пропанилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил (изопропил), циклопропан-1-ил и т.д.; бутанилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил (втор-бутил), 2-метилпропан-1-ил (изобутил), 2-метилпропан-2-ил (трет-бутил), циклобутан-1-ил и т.д.; и тому подобные.

Термин “алкенил” означает ненасыщенный алкильный радикал с разветвленной цепью, прямой цепью или циклической структурой, имеющий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и полученный в результате удаления одного атома водорода от одного атома углерода в исходном алкене. Указанная группа может иметь цис- или транс-конформацию около двойной(ых) связи(ей). Типичные алкенильные группы включают, не ограничиваясь ими, этенил; пропенилы, такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил, циклопроп-1-ен-1-ил, циклопроп-2-ен-1-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метилпроп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил и т.д.; и тому подобные.

Термин “алкинил” означает ненасыщенный алкильный радикал с разветвленной цепью, прямой цепью или циклической структурой, имеющий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и полученный в результате удаления одного атома водорода от одного атома углерода в исходном алкине. Типичные алкинильные группы включают, не ограничиваясь ими, этинил; пропинилы, такие как проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил и т.д.; бутинилы, такие как бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и т.д.; и тому подобные.

Термин “ацил” означает радикал  $-C(O)R$ , где R означает водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил, бензоил, бензилкарбонил и тому подобные.

Термин “ацилоксиалкилоксикарбонил” означает радикал  $-C(O)OCR'R''OC(O)R'''$ , где R', R'' и R''' независимо означают водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими,  $-C(O)OCH_2OC(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_2OC(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)C_6H_5$  и тому подобные.

Термин “ацилалкилоксикарбонил” означает радикал  $-C(O)OCR'R''C(O)R'''$ , где R', R''

и R''' независимо означают водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, -

5 C(O)OCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH(CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH(CH<sub>3</sub>)C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и тому подобные.

Термин “ацилоксиалкилоксикарбониламино” означает радикал -NRC(O)OCR'R''OC(O)R''', где R, R', R'' и R''' независимо означают водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными заместителями. Представленные

10 примеры включают, не ограничиваясь ими, -NHC(O)OCH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH(CH<sub>3</sub>)OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH(CH<sub>3</sub>)OC(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и тому подобные.

Термин “ацилалкилоксикарбониламино” означает радикал -NRC(O)OCR'R''C(O)R''', где R, R', R'' и R''' независимо означают водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть

20 необязательно замещены указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, -NHC(O)OCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH(CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)OCH(CH<sub>3</sub>)C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и тому подобные.

Термин “ациламино” означает “амид”, имеющий значения, указанные в настоящем описании.

Термин “алкиламино” означает радикал -NHR, где R означает алкильную или циклоалкильную группу, имеющую значения, указанные в настоящем описании, которая может быть необязательно замещена указанными заместителями.

30 Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, метиламино, этиламино, 1-метилэтиламино, циклогексиламино и тому подобные.

Термин “алкокси” означает радикал -OR, где R означает алкильную или циклоалкильную группу, имеющую значения, указанные в настоящем описании, которая может быть необязательно замещена указанными заместителями.

35 Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклогексилокси и тому подобные.

Термин “алкоксикарбонил” означает радикал -C(O)-алкокси, где алкокси имеет значения, указанные в настоящем описании.

40

Термин “алкоксикарбонилалкокси” означает радикал -OCR'R''C(O)-алкокси, где алкокси имеет значения, указанные в настоящем описании. Аналогичным образом R' и R'', каждый независимо, означают водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь

45 ими, -OCH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OS(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и тому подобные.

50

Термин “алкоксикарбонилалкиламино” означает радикал -NRCR'R''C(O)-алкокси, где алкокси имеет значения, указанные в настоящем описании. Аналогичным образом R, R' и R'', каждый независимо, означают водород, алкил, циклоалкил,

циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими,  $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ , -  
 5  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , -  
 $\text{NHCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , -  
 $\text{NHC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$  и тому подобные.

Термин “алкилсульфонил” означает радикал  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ , где R означает алкильную или  
 10 циклоалкильную группу, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которая может быть необязательно замещена указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, бутилсульфонил и тому подобные.

Термин “алкилсульфинил” означает радикал  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ , где R означает алкильную или  
 15 циклоалкильную группу, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которая может быть необязательно замещена указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, метилсульфинил, этилсульфинил, пропилсульфинил, бутилсульфинил и тому подобные.

Термин “алкилтио” означает радикал  $-\text{SR}$ , где R означает алкильную или  
 20 циклоалкильную группу, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которая может быть необязательно замещена указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, метилтио, этилтио, пропилтио, бутилтио и тому подобные.

Термин “амид или ациламино” означает радикал  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ , где R' и R'', каждый  
 25 независимо, означают водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными  
 30 здесь заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, формиламино, ацетиламино, циклогексилкарбониламино, циклогексилметилкарбониламино, бензоиламино, бензилкарбониламино и тому подобные.

Термин “амино” означает радикал  $-\text{NH}_2$ .

Термин “арил” означает одновалентный ароматический углеводородный радикал,  
 35 полученный в результате удаления одного атома водорода от одного атома углерода в исходной ароматической кольцевой системе. Типичные арильные группы включают, не ограничиваясь ими, группы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена,  
 40 ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, коронена, фторантена, фтора, гексацена, гексафена, гексалена, as-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталина, октацена, октафена, окталена, овалена, пента-2,4-диена, пентацена, пенталена,  
 45 пентафена, перилена, феналена, фенантрена, пицена, плейдена, пирена, пирантрена, рубицена, трифенилена, тринафталина и тому подобных. Арильная группа предпочтительно содержит 6-20 атомов углерода, более предпочтительно 6-12 атомов углерода.

Термин “арилалкил” означает ациклический алкил, в котором один из атомов  
 50 водорода, связанный с атомом углерода, обычно с концевым или  $\text{sp}^3$  атомом углерода, замещен арильной группой. Типичные арилалкильные группы включают, не ограничиваясь ими, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-фенилэтен-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, 2-нафтилэтен-1-ил, нафтолбензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и тому подобные. Когда имеются в виду конкретные алкильные группы, используется

номенклатура арилалканил, арилалкенил и/или арилалкинил. Арилалкильной группой предпочтительно является (C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub>)арилалкил, например, алканильной, алкенильной или алкинильной частью арилалкильной группы является (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) и арильной частью является (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>), более предпочтительно арилалкильной группой является (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)арилалкил, например, алканильной, алкенильной или алкинильной частью арилалкильной группы является (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) и арильной частью является (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>).

Термин “арилалкокси” означает -O-арилалкильный радикал, где арилалкил имеет значения, указанные в настоящем описании, который может быть необязательно замещен указанными заместителями.

Термин “арилалкоксикарбонилалкокси” означает радикал -OCR'R”C(O)-арилалкокси, где арилалкокси имеет значения, указанные в настоящем описании. Аналогичным образом R' и R” независимо означают водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, -OCH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и тому подобные.

Термин “арилалкоксикарбонилалкиламино” означает радикал -NR'CR'R”C(O)-арилалкокси, где арилалкокси имеет значения, указанные в настоящем описании. Аналогичным образом R, R' и R” независимо означают водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, -NHCH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHС(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и тому подобные.

Термин “арилоксикарбонил” означает радикал -C(O)-O-арил, где арил имеет значения, указанные в настоящем описании, который может быть необязательно замещен указанными заместителями.

Термин “арилоксикарбонилалкокси” означает радикал -OCR'R”C(O)-арилокси, где арилокси имеет значения, указанные в настоящем описании. Аналогичным образом R' и R” независимо означают водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, -OCH<sub>2</sub>C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и тому подобные.

Термин “арилоксикарбонилалкиламино” означает радикал -NR'CR'R”C(O)-арилокси, где арилокси имеет значения, указанные в настоящем описании. Аналогичным образом R, R' и R” независимо означают водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, -NHCH<sub>2</sub>C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHС(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)C(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и тому подобные.

Термин “карбамоил” означает радикал -C(O)N(R)<sub>2</sub>, где каждая группа R независимо

является водородом, алкилом, циклоалкилом, циклогетероалкилом, арилом, арилалкилом, гетероалкилом, гетероарилом, гетероарилалкилом, имеющими значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными заместителями.

5 Термин “карбамат” означает радикал  $-NR'C(O)OR''$ , где  $R'$  и  $R''$ , каждый независимо, означают водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании изобретения, которые могут быть необязательно замещены  
10 указанными здесь заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, метилкарбамат ( $-NHC(O)OCH_3$ ), этилкарбамат ( $-NHC(O)OCH_2CH_3$ ), бензилкарбамат ( $-NHC(O)OCH_2C_6H_5$ ) и тому подобные.

Термин “карбонат” означает радикал  $-OC(O)OR$ , где  $R$  означает алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил,  
15 имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными заместителями. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, метилкарбонат ( $-C(O)OCH_3$ ), циклогексилкарбонат ( $-C(O)OC_6H_{11}$ ), фенилкарбонат ( $-C(O)OC_6H_5$ ), бензилкарбонат ( $-C(O)OCH_2C_6H_5$ ) и тому подобные.

Термин “карбокси” означает радикал  $-C(O)OH$ .

Термин “циано” означает радикал  $-CN$ .

Термин “циклоалкил” означает замещенный или незамещенный циклический алкильный радикал. Если имеется в виду конкретный уровень насыщенности,  
25 используется номенклатура “циклоалканил” или “циклоалкенил”. Типичные циклоалкильные группы включают, не ограничиваясь ими, группы, полученные из циклопропана, циклобутана, циклопентана, циклогексана и тому подобных. В предпочтительном варианте осуществления изобретения циклоалкильной группой  
30 является ( $C_3-C_{10}$ ) циклоалкил, более предпочтительно ( $C_3-C_7$ ) циклоалкил.

Термин “циклогетероалкил” означает насыщенный или ненасыщенный циклический алкильный радикал, в котором один или несколько атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) независимо замещены одинаковыми или разными  
35 гетероатомами. Типичные гетероатомы, используемые для замены атома(ов) углерода, включают, не ограничиваясь ими, N, P, O, S, Si и т.д. Если имеется в виду конкретный уровень насыщенности, используется номенклатура “циклогетероалканил” или “циклогетероалкенил”. Типичные циклогетероалкильные  
40 группы включают, не ограничиваясь ими, группы, полученные из эпоксидов, имидазолидина, морфолина, пиперазина, пиперидина, пиразолидина, пирролидина, хинуклидина и тому подобных.

Термин “циклогетероалкоксокарбонил” означает радикал  $-C(O)-OR$ , где  $R$  означает циклогетероалкил, имеющий значения, указанные в настоящем описании.

Термин “диалкиламино” означает радикал  $-NRR'$ , где  $R$  и  $R'$  независимо означают алкильную или циклоалкильную группу, имеющую значения, указанные в настоящем  
45 описании. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, диметиламино, метилэтиламино, ди-(1-метилэтил)амино, (циклогексил)(метил)амино, (циклогексил)-(этил)амино, (циклогексил)(пропил)амино и тому подобные.

50 Термин “выделенный из лекарственного средства” означает фрагмент, который в структурном отношении является родственным такому лекарственному средству. Структура такого фрагмента идентична лекарственному средству за исключением того, что атом водорода, присоединенный к гетероатому (N или O), заменен

ковалентной связью с другой группой (обычно прогруппой). Следует отметить, что когда лекарственное средство является солью карбоновой, фосфоновой или фосфорной кислоты, соответствующий структурный фрагмент, выделенный из такого лекарственного средства, считается полученным из протонированной кислоты.

5 Термин “лекарственное средство” означает соединение, которое обладает терапевтической, профилактической и/или диагностической полезностью при введении субъекту или млекопитающему в эффективных количествах.

10 Термин “сложный эфир” означает радикал  $-C(O)OR$ , где R означает алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании изобретения. Представленные примеры включают, не ограничиваясь ими, сложный метиловый эфир ( $-C(O)OCH_3$ ), сложный циклогексиловый эфир ( $-C(O)OC_6H_{11}$ ), сложный фениловый эфир ( $-C(O)OC_6H_5$ ), сложный бензиловый эфир ( $-C(O)OCH_2C_6H_5$ ) и тому подобные.

15 Термин “галоген” означает фтор, хлор, бром или йод.

20 Термин “гетероалкокси” означает  $-O$ -гетероалкильный радикал, где гетероалкил имеет значения, указанные в настоящем описании.

25 Термины “гетероалкил, гетероалканил, гетероалкенил, гетероалкинил” означают соответственно алкильные, алканильные, алкенильные и алкинильные группы, в которых один или несколько атомов углерода (и любые связанные атомы водорода), каждый независимо, заменены одинаковыми или разными гетероароматическими группами. Типичные гетероароматические группы включают, не ограничиваясь ими,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-O-O-$ ,  $-S-S-$ ,  $-OS-$ ,  $-NR'-$ ,  $=N-N=$ ,  $-N=N-$ ,  $-N=N-NR'-$ ,  $-PH-$ ,  $-P(O)_2-$ ,  $-O-P(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-SnH_2-$  и тому подобные, где R' означает водород, алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, арил или замещенный арил.

30 Термин “гетероарил” означает одновалентный гетероароматический радикал, полученный в результате удаления одного атома водорода от одного атома в исходной гетероароматической кольцевой системе. Типичные гетероарильные группы включают, не ограничиваясь ими, группы, полученные из акридина, арсиндола, карбазола, карболина, хромана, хромена, циннолина, фурана, имидазола, индазола, индола, индолина, индолизина, изобензофурана, изохромена, изоиндола, изоиндолина, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, перимидина, фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пирана, пиазина, пиазола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиофена, триазола, ксантена и тому подобных. Гетероарильной группой предпочтительно является 5-20-членный гетероарил, при этом особенно предпочтительным является 5-10-членный гетероарил. Предпочтительными 45 гетероарильными группами являются группы, полученные из тиофена, пиррола, бензотиофена, бензофурана, индола, пиридина, хинолина, имидазола, оксазола и пиазина.

50 Термин “гетероарилоксикарбонил” означает радикал  $-C(O)-OR$ , где R означает гетероарил, имеющие значения, указанные в настоящем описании.

Термин “гетероарилалкил” означает ациклический алкильный радикал, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно с концевым или  $sp^3$  атомом углерода, заменен гетероарильной группой. Если имеются в виду конкретные

алкильные группы, используется номенклатура гетероарилалканил, гетероарилалкенил и/или гетероарилалкинил. Предпочтительным гетероарилалкильным радикалом является гетероарилалкил, содержащий 6-30 атомов углерода, например алканильная, алкенильная или алкинильная группа гетероарилалкила содержит 1-10 атомов углерода и гетероарильная группа является 5-20-членным гетероарилом, более предпочтительным является гетероарилалкил, содержащий 6-20 атомов углерода, например алканильная, алкенильная или алкинильная группа гетероарилалкила содержит 1-8 атомов углерода и гетероарильная группа является 5-12-членным гетероарилом.

Термин “гидрокси” означает радикал -ОН.

Термин “оксо” означает двухвалентный радикал =О.

В используемом в настоящем описании значении термин “субъект” означает млекопитающих и не млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, не ограничиваясь ими, любого члена класса млекопитающих: человека, приматов за исключением человека, таких как шимпанзе и другие виды обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и тому подобных. Примеры не млекопитающих включают, не ограничиваясь ими, птиц, рыб и тому подобных. Данный термин не служит для обозначения определенного возраста или пола.

Термин “фармацевтически приемлемый” означает разрешенный или подлежащий разрешению органом управления федерального правительства или правительства штата, указанный в фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения в отношении животных и, в частности, для человека.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” означает соль соединения по настоящему изобретению, которая является фармацевтически приемлемой или обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают (1) кислотнo-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобные; или образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобные; или (2) соли, образованные при замене кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо при помощи координационной связи с органическим основанием, таким как

этанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и тому подобные.

Термин “фармацевтически приемлемый носитель” означает разбавитель, адъювант, наполнитель или носитель, вместе с которым вводят соединение по настоящему изобретению.

5 Термин “фосфат” означает радикал  $-OP(O)(OR')(OR'')$ , где R' и R'' независимо означают водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в  
10 настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными заместителями.

Термин “предотвращение” означает снижение риска приобретения заболевания или нарушения (то есть предотвращение возникновения по меньшей мере одного из  
15 клинических симптомов заболевания у субъекта, который подвержен или предрасположен к возникновению данного заболевания, но еще не заболел или не имеет симптомов указанного заболевания).

Термин “пролекарство” означает производное молекулы лекарственного средства, которое должно быть превращено в организме в исходное лекарственное средство для  
20 высвобождения активного агента. Пролекарства часто (хотя и не всегда) являются фармакологически неактивными веществами до тех пор, пока не превратятся в исходное лекарственное средство.

Термин “прогруппа” означает форму защитной группы, которая, будучи использованной для маскировки функциональной группы в молекуле лекарственного  
25 средства, превращает лекарственное средство в пролекарство. Прогруппа обычно присоединена к лекарственному средству при помощи связи, которая расщепляется ферментативными или неферментативными средствами *in vivo*.

Термин “защитная группа” означает группу атомов, которые, будучи присоединены к реакционноспособной группе в молекуле, маскируют, уменьшают или  
30 подавляют реакционную способность такой группы. Примеры защитных групп можно найти в публикациях Green et al., “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2<sup>nd</sup> ed. 1991) и Harrison et al., “Compendium of Synthetic Organic Methods”, vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Представленные аминозащитные группы включают, не  
35 ограничиваясь ими, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил (“CBZ или Cbz”), трет-бутоксикарбонил (“Boc”), триметилсилил (“TMS”), 2-триметилсилилэтансульфонил (“SES”), тритил и замещенные тритильные группы, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил (“Fmoc”),  
40 нитровератрилоксикарбонил (“Nvoc”) и тому подобные. Представленные гидроксилзащитные группы включают, не ограничиваясь ими, группы, в которых гидроксильная группа ацилирована или алкилирована, такие как простые бензиловые и триалкилсилиловые эфиры, а также простые аллиловые эфиры.

Термин “рацемат” означает эквимолярную смесь энантиомеров хиральной молекулы.

45 Термин “легкорасщепляемая группа” означает группу, содержащую гидролизуемые связи, которые могут быть введены в соединение по настоящему изобретению и включают, не ограничиваясь ими, амидные, сложноэфирные, карбонатные, фосфатные, сульфатные, мочевиновые, уретановые, гликозидные или  
50 другие связи, которые могут быть расщеплены гидролазами.

Термин “спейсер” означает заместитель, такой как O, S, алкил, замещенный алкил, ацил, ациламино, алкокси, алкиламино, алкилтио, amino, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкокси, замещенный арилалкокси, карбокси,



циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил и гидроксид.

Термин “замещенный” означает группу, в которой один или несколько атомов водорода независимо замещены одинаковыми или разными заместителями. Типичные заместители включают, не ограничиваясь ими,  $-X$ ,  $-R^{54}$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-OR^{54}$ ,  $-SR^{54}$ ,  $-S$ ,  $=S$ ,  $-NR^{54}R^{55}$ ,  $=NR^{54}$ ,  $-CX_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OH$ ,  $-S(O)_2OR^{54}$ ,  $-OS(O)_2O^{31}$ ,  $-OS(O)_2R^{54}$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^{14})(O^{31})$ ,  $-OP(O)(OR^{54})(OR^{55})$ ,  $-C(O)R^{54}$ ,  $-C(S)R^{54}$ ,  $-C(O)OR^{54}$ ,  $-C(O)NR^{54}R^{55}$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(S)OR^{54}$ ,  $-NR^{56}C(O)NR^{54}R^{55}$ ,  $-NR^{56}C(S)NR^{54}R^{55}$ ,  $-NR^{57}C(NR^{56})NR^{54}R^{55}$  и  $-C(NR^{56})NR^{54}R^{55}$ , где каждый  $X$  независимо означает галоген; каждый  $R^{54}$ ,  $R^{55}$ ,  $R^{56}$  и  $R^{57}$  независимо означает водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил,  $-NR^{58}R^{59}$ ,  $-C(O)R^{58}$  или  $-S(O)_2R^{58}$  или необязательно  $R^{58}$  и  $R^{59}$  вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют циклогетероалкильное или замещенное циклогетероалкильное кольцо; и  $R^{58}$  и  $R^{59}$  независимо означают водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил.

Термин “сульфат” означает радикал  $-OS(O)(O)OR$ , где  $R$  означает водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, имеющие значения, указанные в настоящем описании, которые могут быть необязательно замещены указанными здесь заместителями.

Термин “тио” означает радикал  $-SH$ .

Термин “лечение” любого заболевания или нарушения в одном варианте осуществления изобретения означает уменьшение интенсивности заболевания или нарушения (то есть подавление или ослабление прогрессирования заболевания или по меньшей мере одного из клинических симптомов данного заболевания). В другом варианте осуществления изобретения термин “лечение” означает уменьшение интенсивности по меньшей мере одного физического признака, который субъект может не ощущать. В другом варианте осуществления изобретения термин “лечение” означает подавление заболевания или нарушения в физическом отношении (например, путем стабилизации неоощущаемого симптома), в физиологическом отношении (например, путем стабилизации физического признака) либо в обоих отношениях. В еще одном варианте осуществления изобретения термин “лечение” означает замедление возникновения заболевания или нарушения.

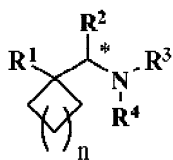
Термин “терапевтически эффективное количество” означает количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания, является достаточным для осуществления такого лечения данного заболевания. “Терапевтически эффективное количество” может быть разным в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, возраста, массы тела и тому подобных параметров подлежащего лечению субъекта и может быть определено специалистом в данной области без чрезмерного экспериментирования.

Далее будет дано подробное описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения. Несмотря на то, что настоящее изобретение будет описано на основании

предпочтительных вариантов осуществления, очевидно, что данное изобретение не ограничивается приведенными предпочтительными вариантами осуществления. Наоборот предполагается, что настоящее изобретение, представленное в прилагаемой формуле изобретения, охватывает все изменения, модификации и эквиваленты, не выходящие за пределы существа и объема изобретения.

#### 4.2. Соединения по настоящему изобретению

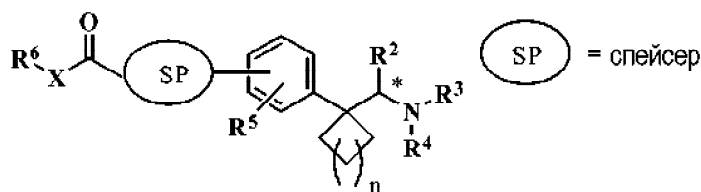
Настоящее изобретение относится к производным циклоалкилметиламина, включающим соединения структурной формулы (I)



Формула (I)

или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, при условии, что соединения по настоящему изобретению включают легкорасщепляемую группу, конъюгированную непосредственно или через спейсер с одним из заместителей  $R^1$ ,  $R^2$  или  $R^3$ , где  $n$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;  $R^1$  и  $R^2$  независимо означают водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил либо необязательно  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомами, к которым присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , образуют циклоалкильное, замещенное циклоалкильное, циклогетероалкильное или замещенное циклогетероалкильное кольцо, которое необязательно конденсировано с арильным, замещенным арильным, гетероарильным, замещенным гетероарильным, циклоалкильным, замещенным циклоалкильным, циклогетероалкильным или замещенным циклогетероалкильным кольцом;  $R^3$  может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил; и  $R^4$  может означать водород, алкил или замещенный алкил. Атом углерода, отмеченный \*, означает атом углерода, который может быть оптически активным. Соединения по настоящему изобретению включают R- и S-соединения, а также смесь R- и S-соединений. Соединения предпочтительно включают легкорасщепляемую группу, которая представляет собой связь, расщепляемую гидролазой. Таким образом, легкорасщепляемая группа может быть амидной связью, сложноэфирной связью, карбонатной связью, фосфатной связью, сульфатной связью, мочевиной связью и тому подобными. В другом объекте изобретения легкорасщепляемая группа дополнительно может включать спейсер.

Одним объектом настоящего изобретения являются соединения структурной формулы (II)



Формула (II)

где n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

“SP” означает спейсер;

X может означать O, S или NR<sup>15</sup>, где R<sup>15</sup> может быть H или низшим алкилом;

R<sup>2</sup> может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил или необязательно R<sup>2</sup> и R<sup>5</sup> или “SP” (спейсер) вместе с атомами, к которым присоединены R<sup>2</sup> и R<sup>5</sup> или “SP”, образуют циклоалкильное, замещенное циклоалкильное, циклогетероалкильное или замещенное циклогетероалкильное кольцо, которое необязательно конденсировано с арильным, замещенным арильным, гетероарильным, замещенным гетероарильным, циклоалкильным, замещенным циклоалкильным, циклогетероалкильным или замещенным циклогетероалкильным кольцом;

R<sup>3</sup> может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил;

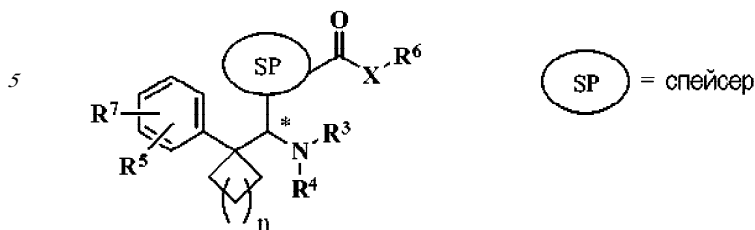
R<sup>4</sup> может означать водород, алкил или замещенный алкил;

R<sup>5</sup> может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил; предпочтительно ацил, ациламино, алкокси, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкокси, алкоксикарбонилалкиламино, алкиламино, алкилсульфонил, алкилсульфинил, алкилтио, amino, арилалкокси, арилалкоксикарбонилалкокси, арилалкоксикарбонилалкиламино, арилоксикарбонил, арилоксикарбонилалкокси, карбамоил, карбамат, карбокси, циано, диалкиламино, сложный эфир, галоген, гетероалкокси, гидроксид или фосфат; гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил; и

R<sup>6</sup> может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

Атом углерода, отмеченный \*, означает атом углерода, который может быть оптически активным. Соединения по настоящему изобретению включают R- и S-соединения, а также смесь R- и S-соединений. Группа R<sup>6</sup>XС(O)-спейсер означает легкорасщепляемую группу, которая представляет собой связь, расщепляемую гидролазой. В другом объекте изобретения легкорасщепляемая группа может быть амидной связью, сложноэфирной связью, карбонатной связью, фосфатной связью, сульфатной связью, мочевиной связью и тому подобной.

Другим объектом настоящего изобретения являются соединения структурной формулы (III)



Формула (III)

где  $n$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

“SP” означает спейсер;

X может означать O, S или  $\text{NR}^{15}$ , где  $\text{R}^{15}$  может быть H или нижшим алкилом;

15  $\text{R}^3$  может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил;

20  $\text{R}^4$  может означать водород, алкил или замещенный алкил;

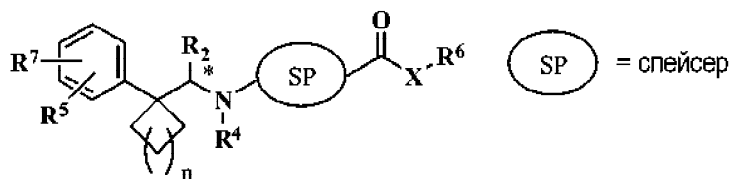
25  $\text{R}^5$  может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил; предпочтительно ацил, ациламино, алкокси, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкокси, алкоксикарбонилалкиламино, алкиламино, алкилсульфонил, алкилсульфинил, алкилтио, amino, арилалкокси, арилалкоксикарбонилалкокси, арилалкоксикарбонилалкиламино, арилоксикарбонил, арилоксикарбонилалкокси, карбамоил, карбамат, карбокси, циано, диалкиламино, сложный эфир, галоген, гетероалкокси, гидроксид или фосфат;

30  $\text{R}^7$  может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил; предпочтительно ацил, ациламино, алкокси, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкокси, алкоксикарбонилалкиламино, алкиламино, алкилсульфонил, алкилсульфинил, алкилтио, amino, арилалкокси, арилалкоксикарбонилалкокси, арилалкоксикарбонилалкиламино, арилоксикарбонил, арилоксикарбонилалкокси, карбамоил, карбамат, карбокси, циано, диалкиламино, сложный эфир, галоген, гетероалкокси, гидроксид или фосфат, или необязательно  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^7$  вместе с атомами, к которым присоединены  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^7$ , образуют циклоалкильное, замещенное циклоалкильное, циклогетероалкильное или замещенное циклогетероалкильное кольцо, которое необязательно конденсировано с арильным, замещенным арильным, гетероарильным, замещенным гетероарильным, циклоалкильным, замещенным циклоалкильным, циклогетероалкильным или замещенным циклогетероалкильным кольцом; и

50  $\text{R}^6$  может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

Атом углерода, отмеченный \*, означает атом углерода, который может быть оптически активным. Соединения по настоящему изобретению включают R- и S-соединения, а также смесь R- и S-соединений.

Другим объектом настоящего изобретения являются соединения структурной формулы (IV)



Формула (IV)

где n может быть равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

“SP” означает спейсер;

X может означать O, S или NR<sup>15</sup>, где R<sup>15</sup> может быть H или низшим алкилом;

R<sup>2</sup> может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил или необязательно R<sup>2</sup> и R<sup>5</sup> или R<sup>7</sup> вместе с атомами, к которым присоединены R<sup>2</sup> и R<sup>5</sup> или R<sup>7</sup>, образуют циклоалкильное, замещенное циклоалкильное, циклогетероалкильное или замещенное циклогетероалкильное кольцо, которое необязательно конденсировано с арильным, замещенным арильным, гетероарильным, замещенным гетероарильным, циклоалкильным, замещенным циклоалкильным, циклогетероалкильным или замещенным циклогетероалкильным кольцом;

R<sup>4</sup> может означать водород, алкил или замещенный алкил;

R<sup>5</sup> может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил; ацил, ациламино, алкокси, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкокси, алкоксикарбонилалкиламино, алкиламино, алкилсульфонил, алкилсульфинил, алкилтио, амино, арилалкокси, арилалкоксикарбонилалкокси, арилалкоксикарбонилалкиламино, арилоксикарбонил, арилоксикарбонилалкокси, карбамоил, карбамат, карбокси, циано, диалкиламино, сложный эфир, галоген, гетероалкокси, гидроксид или фосфат; или необязательно R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомами, к которым присоединены R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup>, образуют циклоалкильное, замещенное циклоалкильное, циклогетероалкильное или замещенное циклогетероалкильное кольцо, которое необязательно конденсировано с арильным, замещенным арильным, гетероарильным, замещенным гетероарильным, циклоалкильным, замещенным циклоалкильным, циклогетероалкильным или замещенным циклогетероалкильным кольцом;

R<sup>7</sup> может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил; предпочтительно ацил, ациламино, алкокси, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкокси, алкоксикарбонилалкиламино, алкиламино, алкилсульфонил, алкилсульфинил, алкилтио, амино, арилалкокси, арилалкоксикарбонилалкокси,

арилалкоксикарбонилалкиламино, арилоксикарбонил, арилоксикарбонилалкокси, карбамоил, карбамат, карбокси, циано, диалкиламино, сложный эфир, галоген, гетероалкокси, гидроксид или фосфат, или необязательно R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомами, к которым присоединены R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup>, образуют циклоалкильное, замещенное циклоалкильное, циклогетероалкильное или замещенное циклогетероалкильное кольцо, которое необязательно конденсировано с арильным, замещенным арильным, гетероарильным, замещенным гетероарильным, циклоалкильным, замещенным циклоалкильным, циклогетероалкильным или замещенным циклогетероалкильным кольцом; и

R<sup>6</sup> может означать водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

Атом углерода, отмеченный \*, означает атом углерода, который может быть оптически активным. Соединения по настоящему изобретению включают R- и S-соединения, а также смесь R- и S-соединений.

Соединения по настоящему изобретению могут обладать одной или несколькими нижеследующими характеристиками или свойствами.

1. Соединения по настоящему изобретению могут обладать свойствами ингибирования повторного поглощения допамина, норэпинефрина и серотонина.

2. Соединения по настоящему изобретению могут обладать свойствами ингибирования транспортера допамина (DAT), транспортера норэпинефрина (NET) и транспортера серотонина (SERT).

3. Соединения по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одну гидролизуюмую связь, которая может быть расщеплена без окисления гидролитическими ферментами.

4. Первичные метаболиты соединений по настоящему изобретению образуются в результате неокислительного метаболизма соединений.

5. Первичные метаболиты независимо от электрофизиологических свойств исходного лекарственного средства обладают незначительной ингибирующей активностью в канале IK<sub>r</sub> (HERG) при нормальной терапевтической концентрации исходного лекарственного средства в плазме (например, концентрация метаболита должна быть по меньшей мере в пять раз выше нормальной терапевтической концентрации исходного соединения, чтобы можно было обнаружить активность в канале IK<sub>r</sub>).

6. Соединения по настоящему изобретению, а также их метаболиты, не вызывают метаболического взаимодействия лекарственных средств (DDI) при одновременном введении вместе с другими лекарственными средствами.

7. Соединения по настоящему изобретению, а также их метаболиты не повышают значения, получаемые при исследовании функции печени (LFT), при отдельном введении.

8. Биодоступность соединений при пероральном введении сопоставима с пероральным введением стандартных фармакологических препаратов для перорального введения; однако указанные соединения и содержащие их композиции можно также вводить, используя любую систему доставки, которая обеспечивает постоянные и контролируемые уровни в крови в течение определенного времени.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к соединениям, обладающим любыми двумя или большим числом вышеуказанных характеристик или

свойств. Другие варианты осуществления изобретения относятся к соединениям, обладающим по меньшей мере любыми тремя или большим число вышеуказанных свойств или характеристик. В другом варианте осуществления изобретения соединения и содержащие их композиции обладают любой комбинацией из четырех-восьми  
5 вышеуказанных характеристик или свойств. В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению обладают всеми восемью характеристиками или свойствами.

Первичные метаболиты соединений по настоящему изобретению независимо от  
10 электрофизиологических свойств исходного лекарственного средства предпочтительно обладают незначительной ингибирующей активностью в канале IKr (HERG) при нормальных терапевтических концентрациях лекарственного средства в плазме. Другими словами, концентрация метаболита предпочтительно должна быть по меньшей мере в пять раз выше нормальной терапевтической концентрации  
15 исходного соединения, чтобы можно было обнаружить активность в канале IKr. Концентрация метаболита предпочтительно должна быть по меньшей мере в десять раз выше нормальной терапевтической концентрации исходного соединения, чтобы можно было обнаружить активность в канале IKr.

Соединения по настоящему изобретению метаболизируются главным образом  
20 эндогенными гидролитическими ферментами при помощи гидролизуемых связей, вводимых в их структуры. Первичные метаболиты, образующиеся в результате указанного пути обмена, являются водорастворимыми, поэтому у них отсутствует или  
25 наблюдается в незначительной степени DDI при введении с другими лекарственными средствами. Неограничивающие примеры гидролизуемых связей, которые могут быть введены в соединения по настоящему изобретению, включают амидные, сложноэфирные, карбонатные, фосфатные, сульфатные, мочевиные, уретановые, гликозидные или другие связи, которые могут быть расщеплены гидролазами.

Специалистами в данной области могут быть легко выполнены дополнительные  
30 модификации соединений по настоящему изобретению. Таким образом, в объем настоящего изобретения входят аналоги и соли рассмотренных соединений. Обладая знаниями о соединениях по настоящему изобретению, квалифицированные химики могут синтезировать указанные соединения из доступных веществ известными  
35 методами. В значении, используемом в настоящей заявке на патент, термин “аналоги” означает соединения, которые по существу аналогичны другому соединению, но могли быть модифицированы, например, путем добавления дополнительных боковых групп. Термин “аналоги” в значении, используемом в настоящей заявке на патент,  
40 может также означать соединения, которые по существу аналогичны другому соединению, но замещены в определенных положениях атомов или молекул.

Настоящее изобретение далее относится к выделенным энантиомерам и композициям, содержащим указанные соединения. Выделенные энантиомерные  
45 формы соединений по настоящему изобретению по существу не включают другие энантиомерные формы (то есть находятся в энантиомерном избытке). Другими словами, “R”-формы соединений по существу не включают “S”-формы указанных соединений и, таким образом, находятся в энантиомерном избытке по отношению к “S”-формам. И наоборот, “S”-формы соединений по существу не включают “R”-  
50 формы указанных соединений и, таким образом, находятся в энантиомерном избытке по отношению к “R”-формам. В одном варианте осуществления изобретения выделенные энантиомерные соединения находятся, по меньшей мере, примерно в 80% энантиомерном избытке. В предпочтительном варианте осуществления изобретения

соединения находятся, по меньшей мере, примерно в 90% энантиомерном избытке. В более предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения находятся, по меньшей мере, примерно в 95% энантиомерном избытке. В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения находятся, по меньшей мере, примерно в 97% энантиомерном избытке. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения находятся, по меньшей мере, в 99% или более чем в 99% энантиомерном избытке.

#### 4.3. Синтез соединений по настоящему изобретению

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены методами синтеза, показанными на схемах 1-11. Специалистам в данной области должно быть понятно, что предпочтительный путь синтеза соединений по настоящему изобретению состоит в присоединении или введении легкорасщепляемых групп в циклоалкилметиламины формул (I), (II), (III) и (IV). В данной области описано несколько методов синтеза аналогов циклоалкилметиламина (см., например, Mattson, R.J. et al., патент США № 5596019; Lulla, A. et al., публикация международной заявки № WO 2004/096202; Senanayake, C.H. et al., публикация международной заявки № WO 02/083631; Vyas, S.K. et al., публикация международной заявки № WO 02/36540; Jerussi, T.P et al., публикация международной заявки № WO 02/060424; Jeffery, J.E. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1996, 2583-2589). В данной области известны другие методы синтеза циклоалкилметиламинов, с которым может легко ознакомиться квалифицированный специалист. Легкорасщепляемые группы, присоединенные к спейсерам, можно приобрести коммерческим путем или получить известными методами (см., например, Green et al., "Protective Groups in Organic Synthesis" (Wiley, 4<sup>th</sup> ed., 2006); Harrison et al. "Compendium of Synthetic Organic Methods", vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany; Feiser et al., "Reagents for Organic Synthesis", Volumes 1-45, Karger, 1991; March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley Interscience, 4<sup>th</sup> ed., 1992; Larock "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH Publishers, 2<sup>nd</sup> ed., 1999; Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1<sup>st</sup> ed., 1995).

Таким образом, исходные вещества, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных продуктов, могут быть приобретены коммерческим путем или получены хорошо известными методами синтеза. Другие методы синтеза циклоалкилметиламинов, рассмотренные в настоящем описании, описаны в данной области или станут очевидными квалифицированному специалисту из приведенных выше ссылок и могут быть использованы для синтеза соединений по настоящему изобретению. Методы, показанные на схемах, являются только иллюстративными.

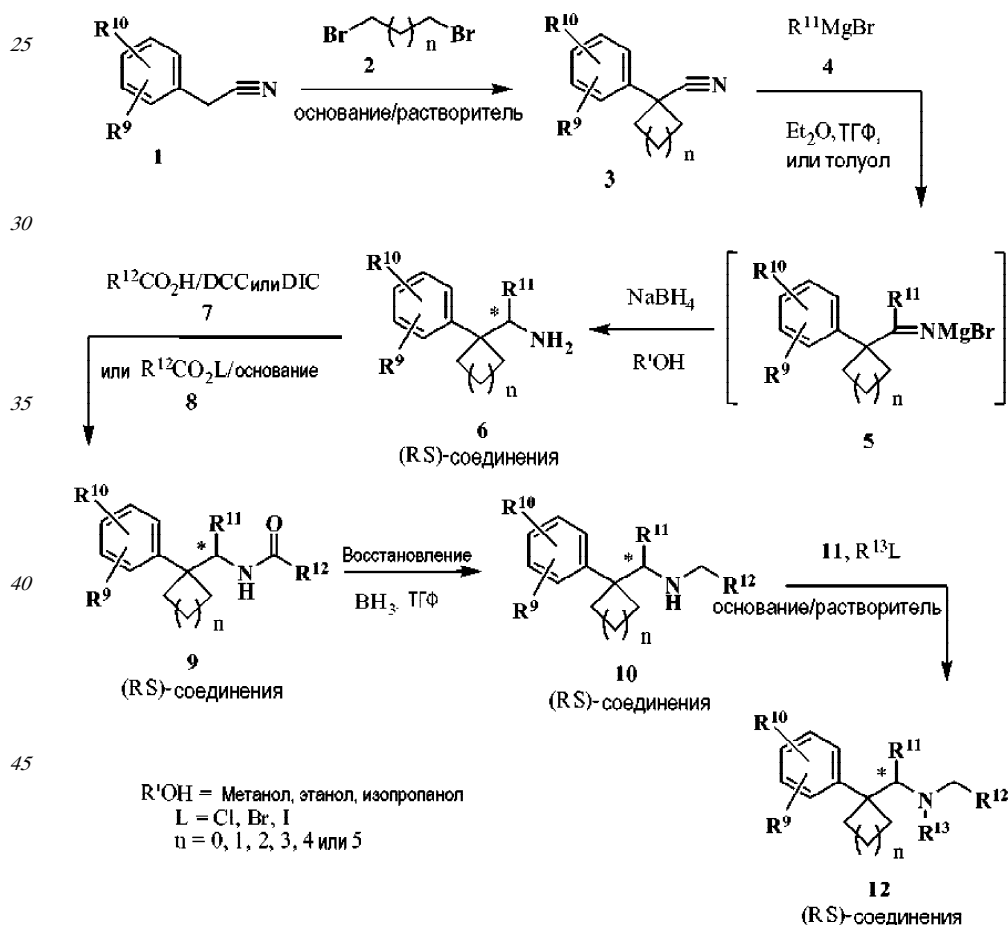
Один общий метод синтеза соединений формул (I)-(IV) показан на схеме 1. Должным образом замещенный фенилацетонитрил (1) подвергают взаимодействию с дибромалканом (2) в приемлемом растворителе (таком как, например, простой эфир, ТГФ, диоксан, ДМФА, ДМСО) при температуре от 10 до 100°C, предпочтительно от 20 до 75°C в присутствии основания (например, NaN, KOH) с образованием циклоалкилнитрила (3). Соединения циклоалкилнитрила используют для синтеза соединений (6) методом последовательного выполнения реакции Гриньяра и восстановления. Типичный метод включает осуществление взаимодействия соединения (3) с соответствующим реагентом Гриньяра ( $R^{11}MgBr$ ) в присутствии приемлемого растворителя (например, простого эфира, ТГФ, толуола) при температуре от 0 до 90°C в течение 1-24 часов. Полученный аддукт восстанавливают



без какой-либо обработки при помощи восстановителя, такого как боргидрид натрия, стандартным или известным методом (см. Jeffery et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 2583-2589) с образованием соответствующего циклоалкилметиламина (6). Аминогруппа в соединениях 6 может быть алкилирована в результате прямого взаимодействия с соответствующими алкилгалогенидами или последовательного выполнения восстановительного алкилирования методами, хорошо известными в данной области, с образованием соединений (10). При выполнении одного метода соответствующая карбоновая кислота может быть связана с соединением (6) при использовании стандартных реагентов для связывания пептидов, таких как DCC или DIC, с последующим восстановлением соответствующего амида (9) восстановителем, таким как боран, в стандартных условиях восстановления, хорошо известных в данной области. Соединение (10) может быть далее алкилировано при помощи соответствующих алкилгалогенидов в присутствии приемлемого основания (например, TEA, DIEA, пиридина, карбоната цезия) в стандартных условиях.

В соответствии с другим общим методом синтеза соединения формул (I)-(IV) могут быть получены из циклоалкилметиламинов (6), как показано на схеме 2. Соединение (6) может быть подвергнуто взаимодействию с соответствующим спейсером, несущим легкорасщепляемую группу (13), в стандартных условиях алкилирования, хорошо известных в данной области, с образованием соответствующего циклоалкилметиламина (14).

#### Схема 1



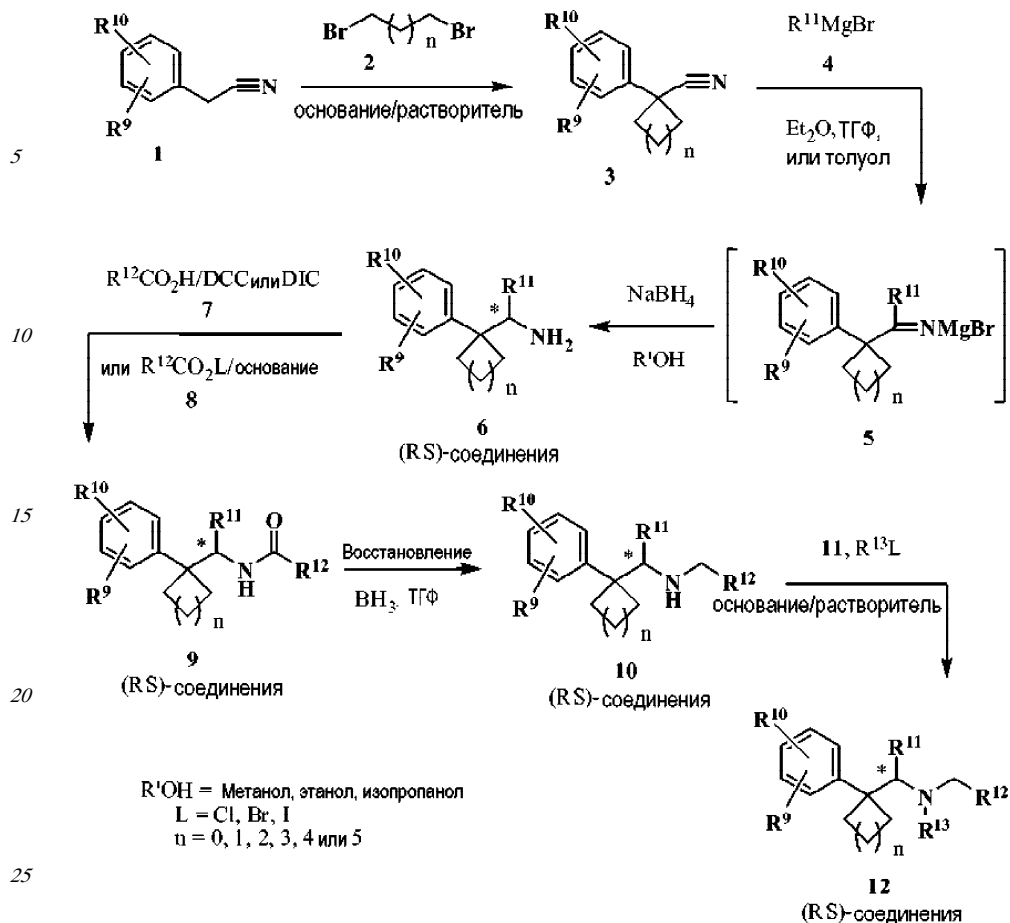
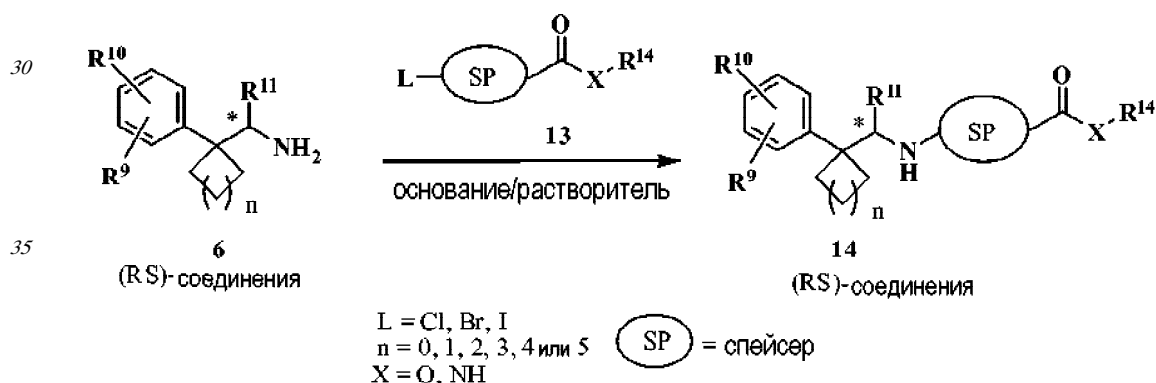


Схема 2



В качестве исходного вещества при выполнении другого общего метода синтеза соединений формул (I)-(IV) используют соответствующий циклоалкилнитрил (3), который подвергают поэтапной обработке, как показано на схеме 3. Соединение (3) подвергают взаимодействию с соответствующим реагентом Гриньяра (15), несущим замаскированную функциональную группу, подобную защищенной гидроксильной группе, с последующим восстановлением *in situ* соответствующего имина (16) при помощи боргидрида натрия, как показано выше для синтеза соединения (6) на схеме 1, в результате чего получают соответствующий циклоалкилметиламин (17). При выполнении данной реакции может быть использован целый ряд реагентов Гриньяра, содержащих замаскированные функциональные или профункциональные группы, при этом наиболее предпочтительной функциональной группой является гидроксильная (ОН). Несколько реагентов Гриньяра, несущих замаскированные функциональные группы, можно приобрести коммерческим путем, и, кроме того, такие реагенты могут быть

получены методами, хорошо известными квалифицированному специалисту. Затем аминоксигруппу защищают общеизвестной защитной группой, бензилоксикарбонильной (Cbz) группой путем обработки коммерчески доступным реагентом бензилхлорформиатом, после чего в стандартных условиях удаляют трет-бутилдиметилсилановую (TBS) защитную группу, получая при этом циклоалкилметиламин (18), защищенный N-бензилоксикарбонилем (N-Cbz). Соединение (18) окисляют, используя хлорхромат пиридиния (PCC) или любые другие стандартные окислители, с образованием карбоновой кислоты, которую подвергают взаимодействию с соответствующим спиртом ( $R^{14}OH$ ) или амином ( $R^{14}NH_2$ ), получая при этом соответствующий сложный эфир карбоновой кислоты или амидное производное циклоалкилметиламина (22), защищенного N-Cbz. Удаление защитной группы Cbz при помощи палладия на активированном угле в атмосфере водорода позволяет получить соединение (23). Затем может быть получено производное аминоксигруппы циклоалкилметиламина (23) при использовании алкилгалогенидов ( $R^{13}L$ ) в стандартных условиях реакции, хорошо известных в данной области, показанных для соединений (12) и (14), соответственно, на схемах 1 и 2.

В качестве исходного вещества при выполнении другого общего метода синтеза соединений формул (I)-(IV) используют соответствующий циклоалкилнитрил (3), который подвергают постадийной обработке, как показано на схеме 4. Соединение (3) подвергают взаимодействию с соответствующим реагентом Гриньяра (25), несущим замаскированную альдегидную группу, с последующим восстановлением *in situ* соответствующего имина (26) при помощи боргидрида натрия, как показано выше для синтеза соединений (6) и (17), соответственно, на схемах 1 и 3, в результате чего получают соответствующий циклоалкилметиламин (27). При выполнении данной реакции может быть использован целый ряд реагентов Гриньяра, содержащих замаскированную альдегидную функциональную группу, при этом наиболее предпочтительными реагентами являются 5- и 6-членные циклические ацетали. Несколько реагентов Гриньяра, несущих замаскированные функциональные группы, можно приобрести коммерческим путем, и, кроме того, такие реагенты могут быть получены методами, хорошо известными квалифицированному специалисту. Аминоксигруппу защищают общеизвестной защитной группой, бензилоксикарбонильной группой, путем обработки коммерчески доступным реагентом бензилхлорформиатом, затем в стандартных условиях, катализируемых кислотой, расщепляют защитную группу циклического ацетала, получая при этом циклоалкилметиламин (29), защищенный N-Cbz. Соединение (29) окисляют, используя хлорхромат пиридиния (PCC) или любые другие стандартные окислители, с образованием карбоновой кислоты (30), которую подвергают взаимодействию с соответствующим спиртом ( $R^{14}OH$ ) или амином ( $R^{14}NH_2$ ), получая при этом соответствующий сложный эфир карбоновой кислоты или амидное производное циклоалкилметиламина (22), защищенного N-Cbz, которые могут быть далее превращены в соединения 23 и 24, показанные на схеме 3.

### Схема 3

50

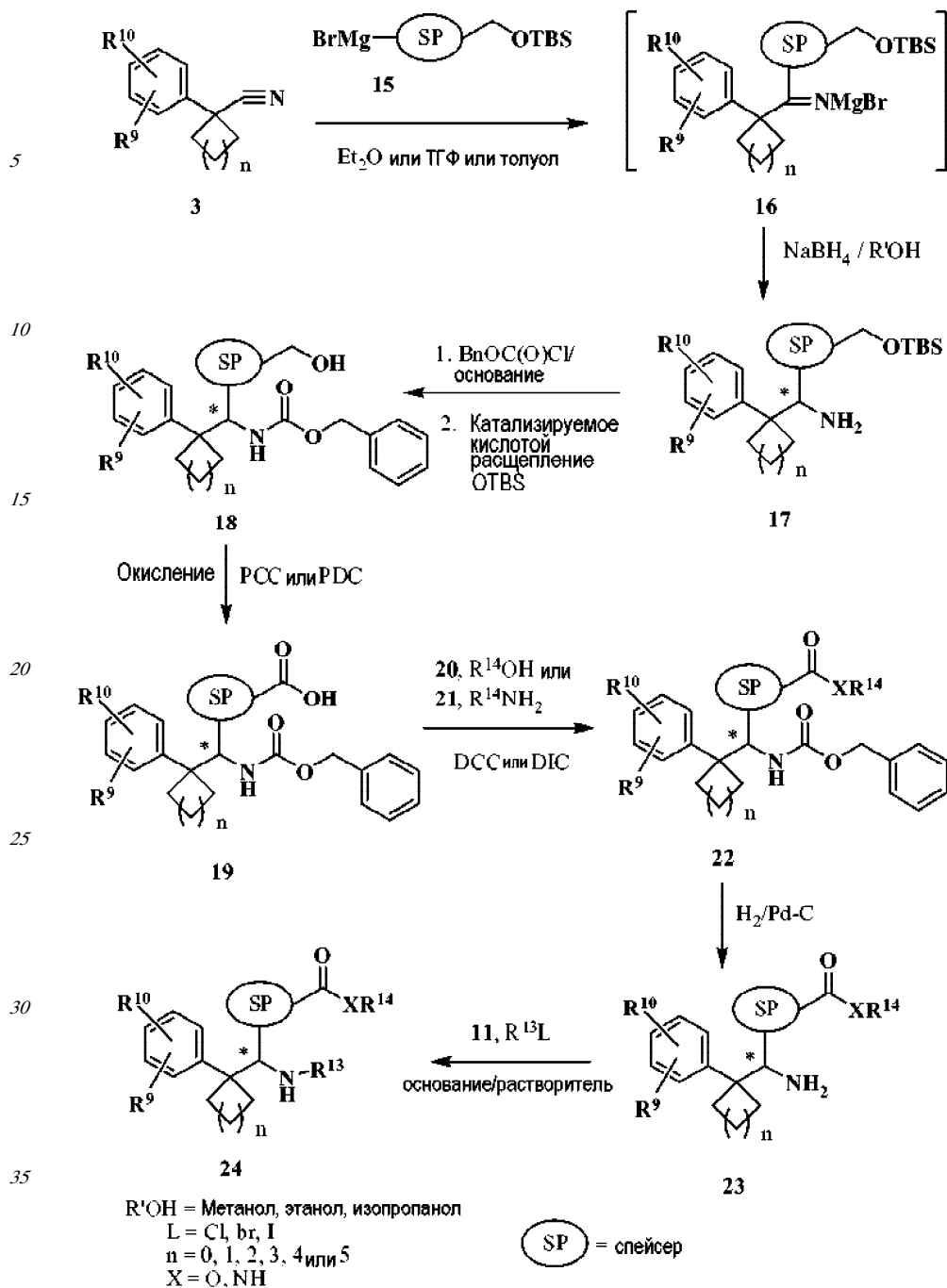
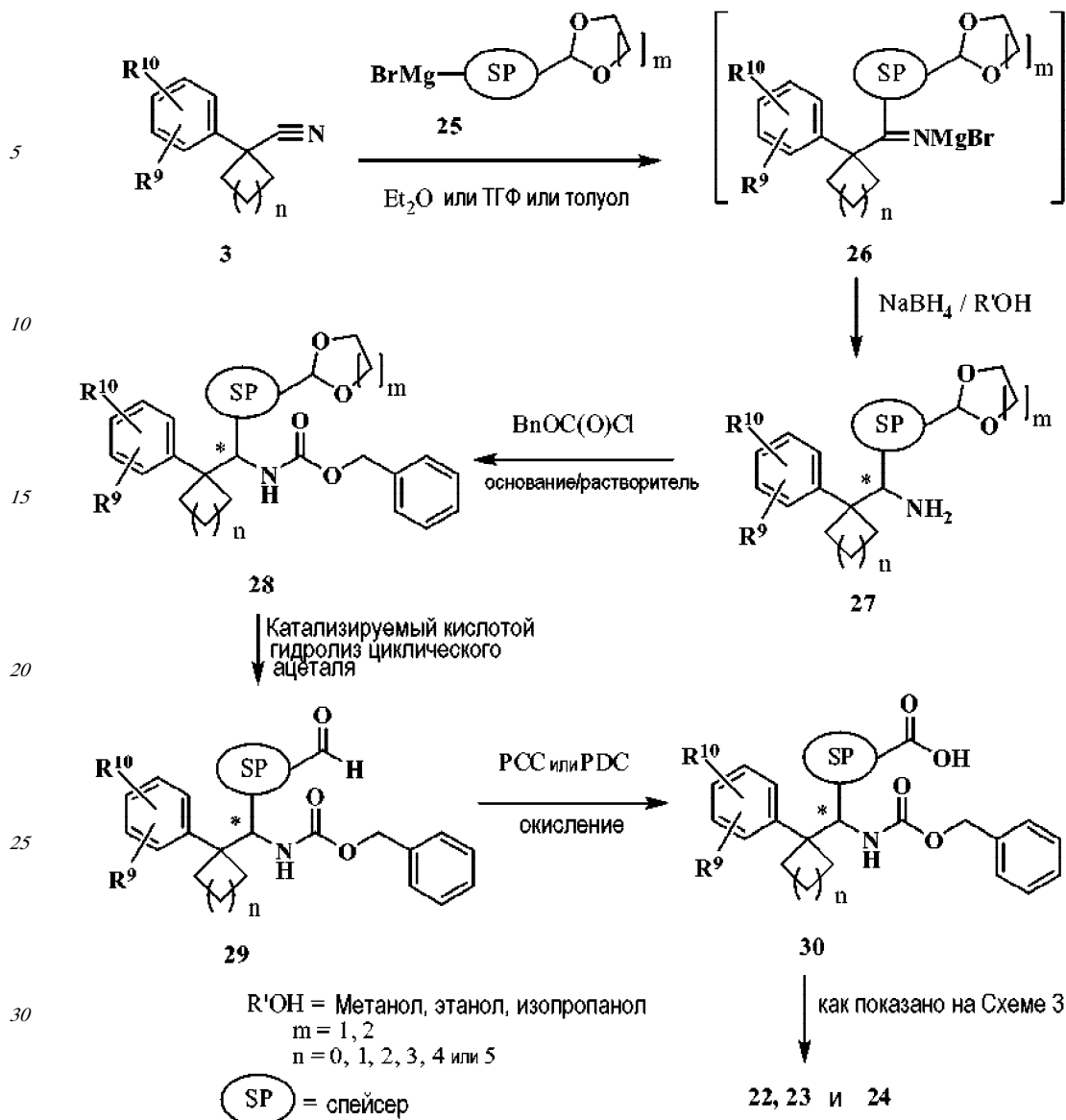
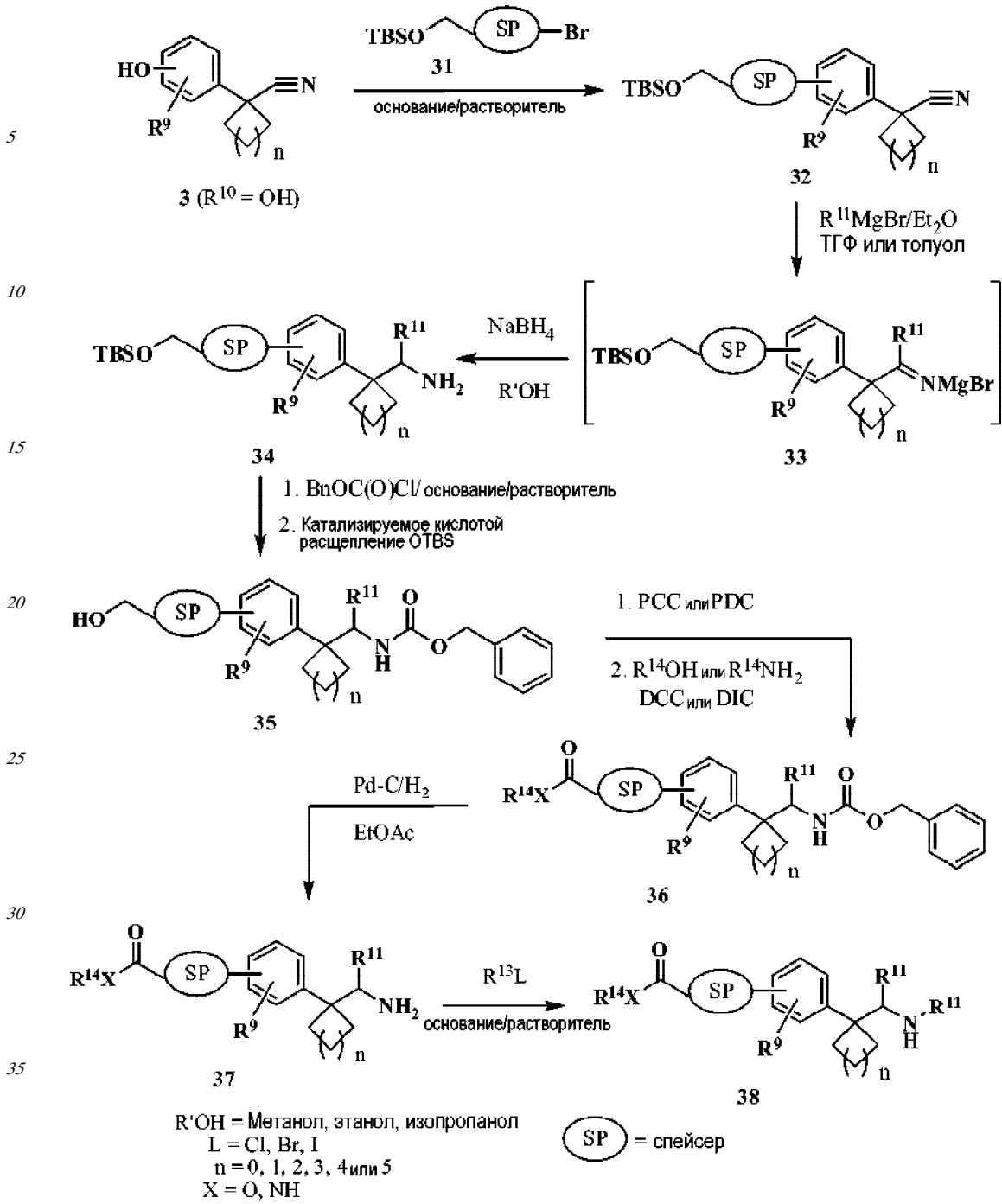


Схема 4

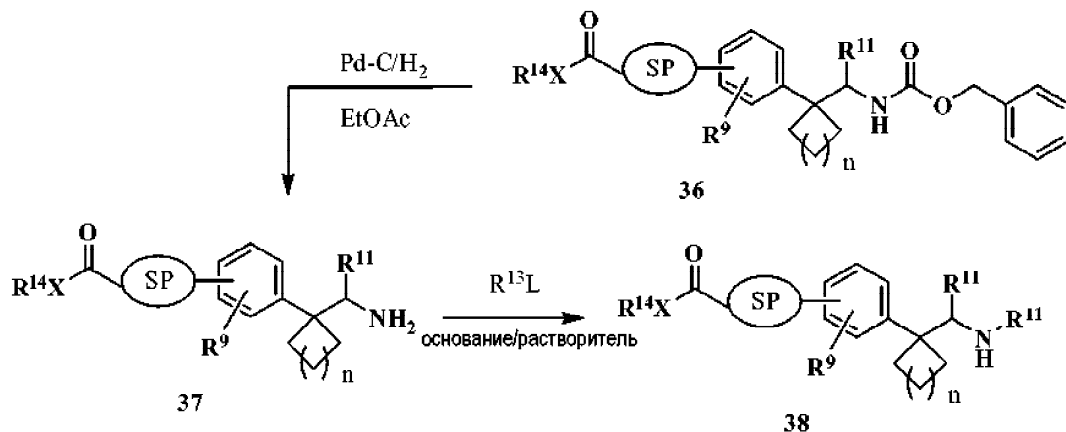


На схеме 5 показан еще один общий метод синтеза соединений формул (I)-(IV), в соответствии с которым синтезируют циклоалкилметиламины с соответствующими заместителями, содержащими расщепляемую эстеразой группу, такую как сложные эфиры и амиды карбоновой кислоты. В типичном примере осуществляют взаимодействие фенилацетонитрила (3) и соответствующего галогенида (31), несущего защищенную гидроксильную группу, в присутствии основания (например, карбоната калия, карбоната цезия) в растворителе (например, ацетоне, ДМФА) при температуре от комнатной температуры до 125°C, предпочтительно от 25°C до 95°C, получая при этом требуемое соединение (32). Циклоалкилметиламины (37) и (38), содержащие легкорасщепляемую группу, могут быть получены из соединения (32) в результате постадийной обработки, как показано на схеме 4, а также методами, показанными на схемах 1-3.

Схема 5



5



10

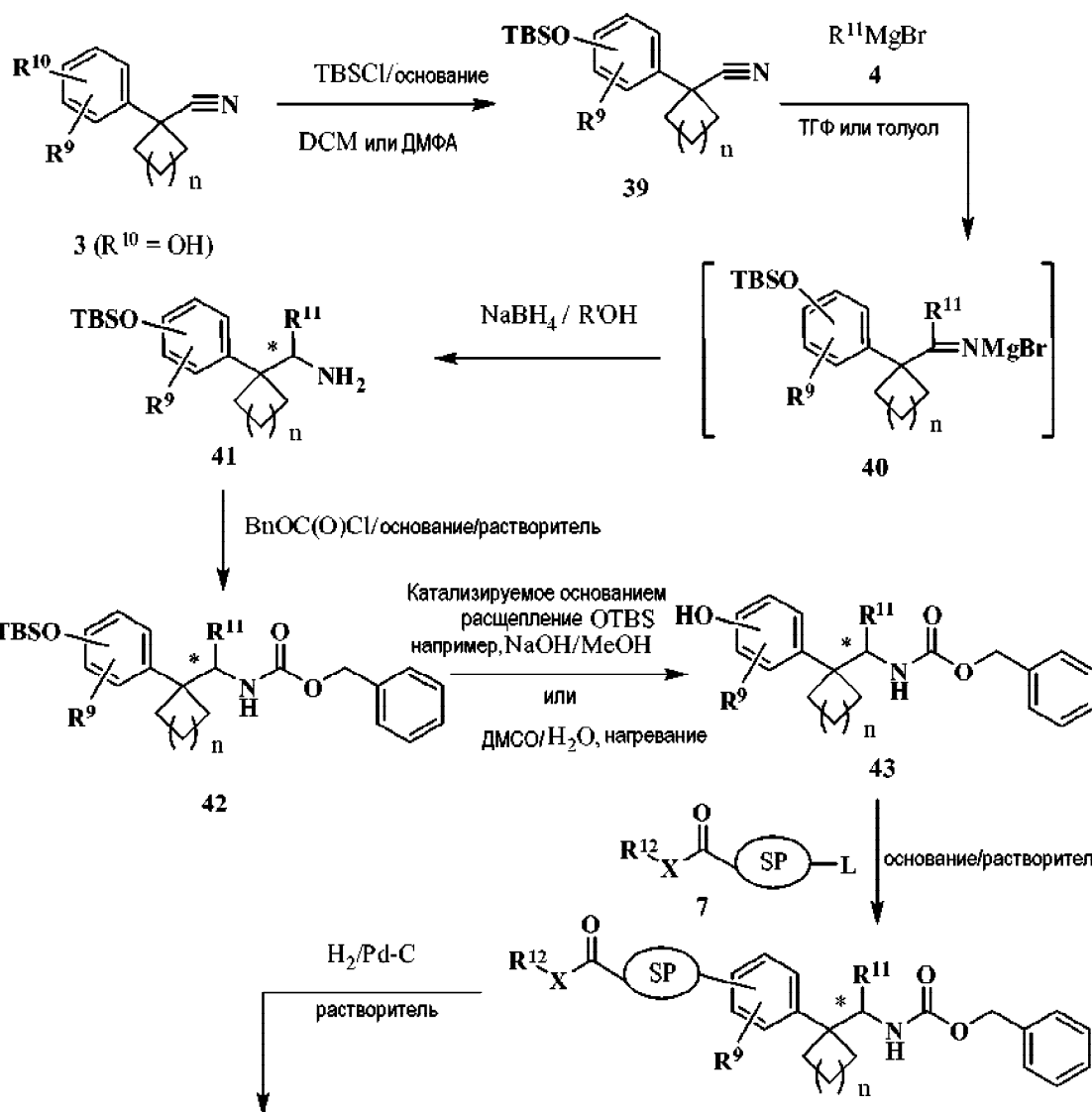
$\text{R}^i\text{OH}$  = Метанол, этанол, изопропанол  
 $\text{L}$  = Cl, Br, I  
 $n$  = 0, 1, 2, 3, 4 или 5  
 $\text{X}$  = O, NH

15

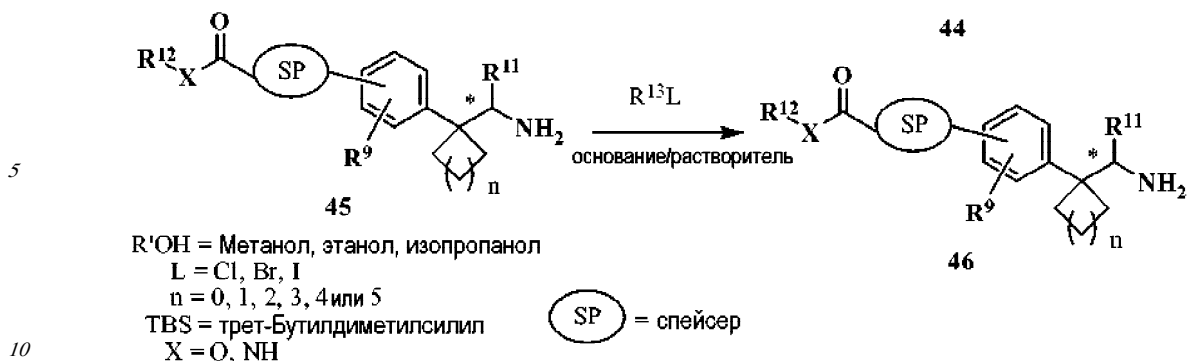
SP = спейсер

Схема 6

20

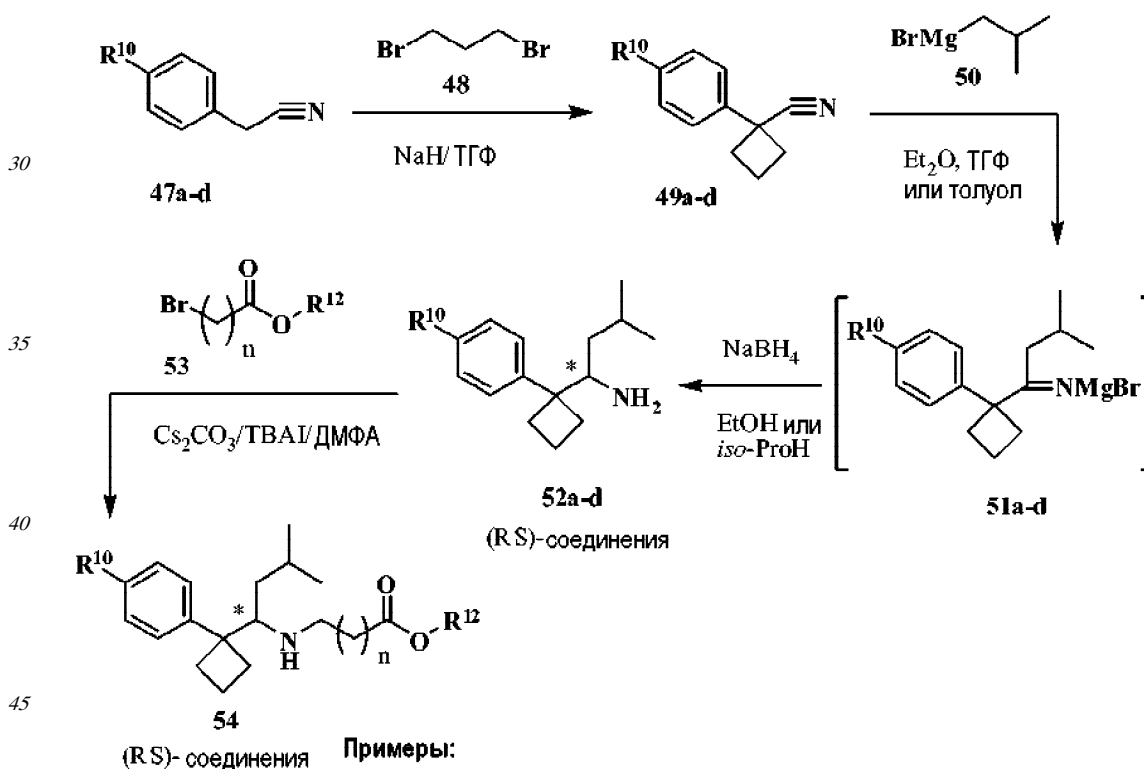


50



На схеме 6 показан другой общий метод синтеза соединений формул (I)-(IV), в соответствии с которым синтезируют циклоалкилметиламины с соответствующими заместителями, содержащими концевые сложноэфирные или амидные группы. В типичном примере фенилацетонитрил (3,  $R^{10} = OH$ ), содержащий фенольную группу OH, защищают соответствующей защитной группой, такой как трет-бутилдиметилсилильная (TBS) группа, в стандартных условиях реакции, получая при этом соединение 39. Соединение 39 подвергают взаимодействию с соответствующим реагентом Гриньяра 4 ( $R^{11} MgBr$ ), как показано для синтеза соединения 6 на схеме 1, с образованием соединения 41. Циклоалкилметиламины (45) и (46), содержащие легкорасщепляемую группу, могут быть получены из соединения (41) в результате постадийной обработки, как показано на схеме 5, а также методами, показанными на схемах 1-4.

25 Схема 7



Примеры:

47-52a:  $R^{10} = Cl$

b:  $R^{10} = OH$

c:  $R^{10} =$  трет-Бутилдиметилсилилокси

d:  $R^{10} =$  бензилокси

e:  $R^{10} =$  4-метоксибензилокси

54a:  $n = 1$ ;  $R^{10} = Cl$ ;  $R^{12} =$  этил

b:  $n = 3$ ,  $R^{10} = Cl$ ;  $R^{12} =$  этил

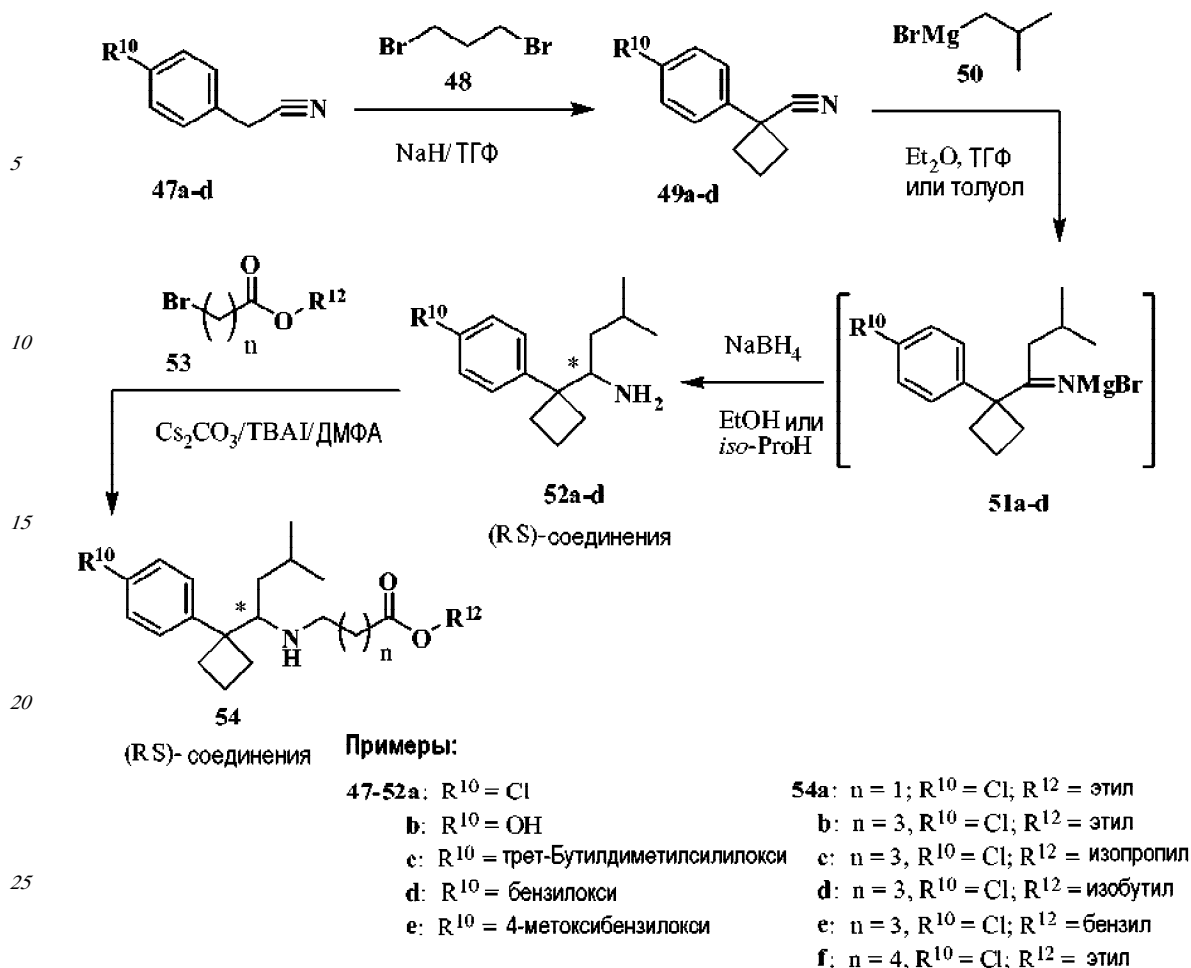
c:  $n = 3$ ,  $R^{10} = Cl$ ;  $R^{12} =$  изопропил

d:  $n = 3$ ,  $R^{10} = Cl$ ;  $R^{12} =$  изобутил

e:  $n = 3$ ,  $R^{10} = Cl$ ;  $R^{12} =$  бензил

f:  $n = 4$ ,  $R^{10} = Cl$ ;  $R^{12} =$  этил



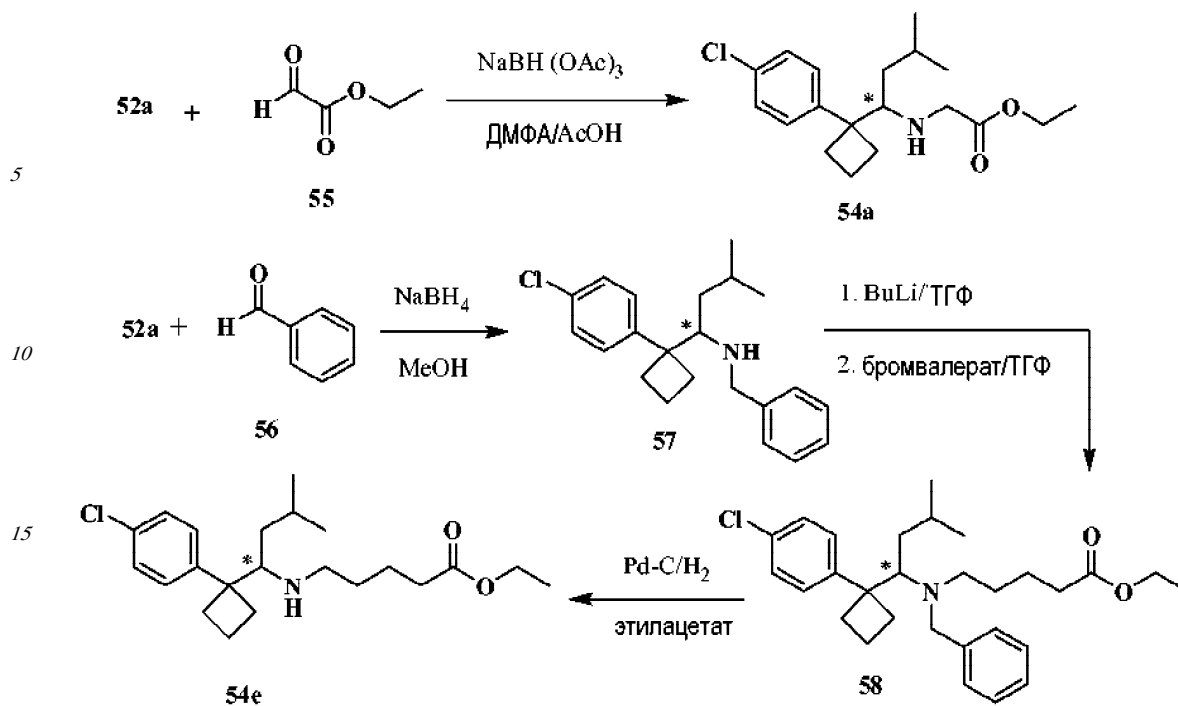


На схеме 7 показан один метод получения циклобутаналкиламинов формулы (IV).  
 30 Соответствующий замещенный фенилацетонитрил (47) подвергают взаимодействию  
 с 1,3-дибромпропаном (48) в безводном тетрагидрофуране при температуре от  
 температуры бани со льдом до комнатной температуры, получая при этом  
 соответствующий циклоалкилнитрил (49). Соединения циклоалкилнитрила (49)  
 используют для синтеза соединений (52), последовательно выполняя реакцию  
 35 Гриньяра и восстановления, как описано в общем методе синтеза  
 циклоалкилметиламинов и показано на схеме 1. Аминогруппу в соединениях 52  
 алкилируют соответствующими алкилгалогенидами, содержащими концевую  
 сложноэфирную группу, используя карбонат цезия в полярном апротонном  
 40 растворителе ДМФА при температуре от комнатной до 60°C, в результате чего  
 получают соответствующие N-алкилированные соединения 54. Установлено, что  
 присутствие иодида тетрабутиламмония в реакционной смеси увеличивает выход  
 соединения 54, а также в значительной степени ускоряет окончание реакции.

#### Схема 8

45

50



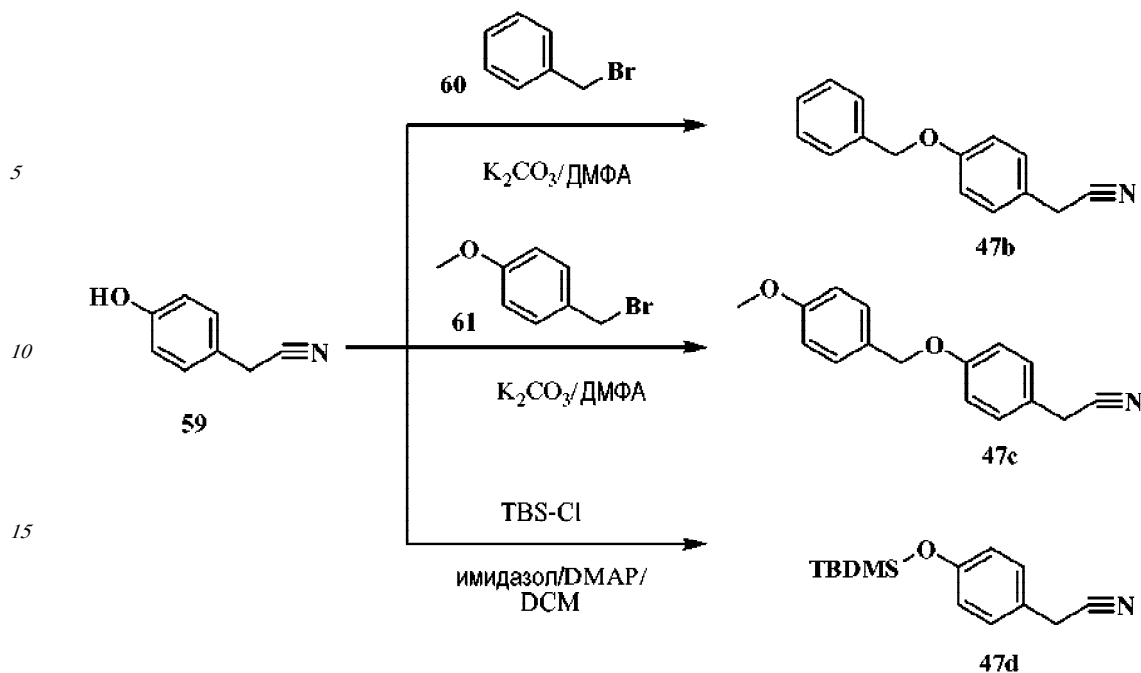
На схеме 8 показаны другие методы синтеза циклоалкиламинов формулы (I) и (IV). Циклоалкиламин, содержащий концевую группу сложного эфира карбоновой кислоты, 54a получают, осуществляя взаимодействие этилглиоксилата в условиях восстановительного алкилирования при использовании триацетоксиборгидрида натрия в качестве восстановителя. Циклоалкиламин, содержащий концевую группу сложного эфира карбоновой кислоты, 54e получают из циклоалкиламина 52a на протяжении трех стадий, как показано на схеме 8. Соединение 57 получают в результате восстановительного алкилирования соединения 52a при помощи бензальдегида в стандартных условиях с хорошим выходом, которое затем алкилируют 5-бромвалератом, используя сильное основание *n*-бутиллитий (*n*-BuLi), с образованием соответствующего триалкильного соединения 58. Бензильную группу в соединении 58 отщепляют в стандартных условиях гидрогенолиза, используя палладий на активированном угле в атмосфере водорода и несколько капель хлористоводородной кислоты в этилацетате в качестве растворителя, в результате чего получают соответствующий амин 54e.

#### Схема 9

40

45

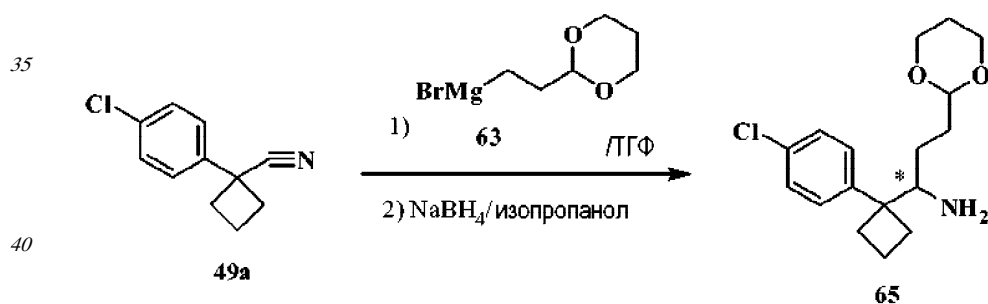
50



20 На схеме 9 показан синтез элементов структуры соединения 47. 4-Хлорфенилацетонитрил (47a) является коммерчески доступным соединением и был приобретен в компании Aldrich. Соединения 47b-d были получены из 4-гидроксифенилацетонитрила (59). Соединение 47b было получено путем алкилирования соединения 59 бензилбромидом с использованием карбоната калия в качестве основания в растворителе ДМФА с достижением хорошего выхода.

25 Аналогичным образом соединение 47c было синтезировано путем алкилирования соединения 59 4-метоксибензальдегидом с хорошим выходом. трет-Бутилдиметилсилилхлорид (TBSCl) подвергали взаимодействию с соединением 59 в присутствии основания имидазола и 10% мол. N,N-диметиламинопиридина (DMAP) в дихлорметане, получая при этом соответствующее соединение 47d с хорошим выходом.

30 Схема 10

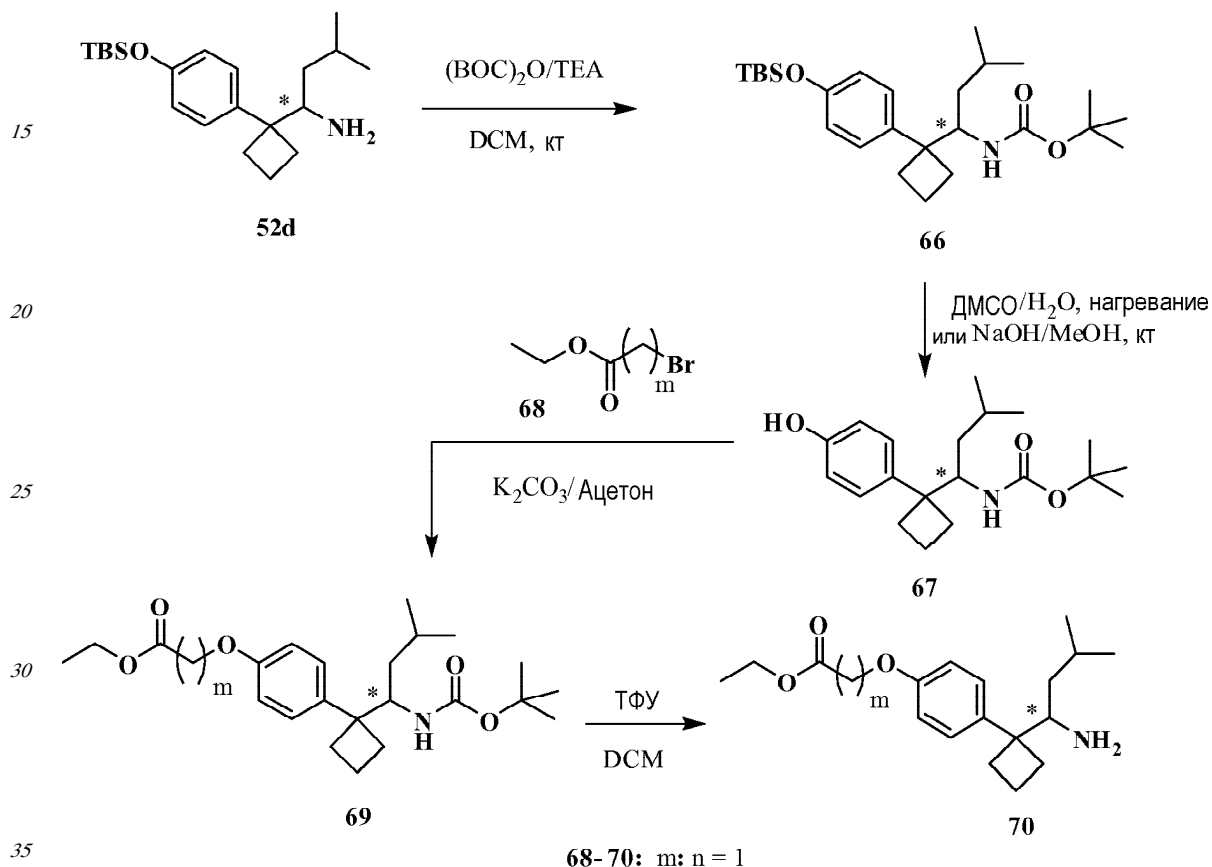


45 В соответствии с другим методом синтеза циклобутаналкиламины формулы (I) и (IV) получают, как показано на схеме 10. 4-Хлорфенилциклобутанацетонитрил (49a) подвергают взаимодействию с коммерчески доступным реагентом Гриньяра, содержащим замаскированную альдегидную функциональную группу 63, как показано на схеме 4, получая при этом соответствующие циклобутаналкиламины, содержащие замаскированную альдегидную функциональную группу 65. Из соединений 65 затем могут быть получены циклобутаналкиламины, содержащие сложные эфиры и амиды, как показано на схеме 4.

50 В соответствии с другим методом синтеза выбранные циклоалкиламины, содержащие концевые сложные эфиры или амиды общих формул (I) и (II), получают, как показано на схеме 11. Аминогруппу в циклобутаналкиламине 52d защищают трет-

бутилоксикарбонильной (BOC) группой, получая при этом N-BOC-защищенный амин 66. Защитную группу TBS в соединении 66 затем отщепляют в нейтральных условиях, используя водный раствор ДМСО при 50-90°C, с образованием соединения 67. Фенол 67, защищенный N-BOC-защитной группой, алкилируют этилбромацетатом в стандартных условиях алкилирования, используя карбонат цезия в качестве основания в безводном растворе ДМФА, с образованием соединения 69, которое обрабатывают трифторуксусной кислотой в DCM, получая при этом соответствующий циклобутаналкиламин 70, содержащий заместители в виде

Схема 11



#### 4.4. Терапевтическое применение соединений вышеуказанных структурных формул

Настоящее изобретение относится к способам лечения и предотвращения ожирения и обусловленных ожирением патологических состояний. Термин “патологические состояния, обусловленные ожирением”, используемый в настоящем описании изобретения, означает болезненные состояния, известные специалистам в данной области, обусловленные ожирением. Указанный термин включают, не ограничиваясь ими, следующие заболевания: диабет, в том числе инсулиннезависимый сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, гипертензию, тромбоз коронарных сосудов, удар, депрессию, состояние тревоги, психоз (например, шизофрению), позднюю дискинезию, наркоманию, лекарственную зависимость, нарушения познавательной способности, болезнь Альцгеймера, ишемию головного мозга, обсессивно-компульсивное поведение, приступы беспричинной тревоги, социальные фобии, нарушения питания, такие как булимия, анорексия, перекусывание на ходу и переедание, липидные синдромы, гипергликемию и стресс у млекопитающих, в частности у человека.

Кроме того, соединения, композиции и способы по настоящему изобретению могут

быть использованы для лечения или предотвращения заболеваний обмена веществ и состояний, возникающих вследствие указанных заболеваний, или, например, термогенеза при слабой физической нагрузке и повышенной интенсивности обмена веществ, половой дисфункции, приступов апноэ во сне, предменструального синдрома, недержания мочи, в том числе недержания мочи в результате стресса, гиперактивности, грыжи пищеводного отверстия и рефлюкса пищевода, боли, в частности нейрогенной боли, увеличения массы тела, обусловленного приемом лекарственных средств, синдрома хронической усталости, остеоартрита и бруцеллеза, разных типов рака, ассоциированных с увеличением массы тела, менструальной дисфункции, желчных конкрементов, ортостатической гипотензии и легочной гипертензии.

Соединения, композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для предотвращения сердечно-сосудистого заболевания и уменьшения адгезии тромбоцитов, для снижения массы тела после родов, ослабления пристрастия к курению и для снижения массы тела после прекращения курения. Настоящее изобретение может быть также пригодно для снижения уровней мочевой кислоты и уровней липидов у млекопитающих, в частности у человека.

В соответствии с настоящим изобретением соединение и/или композицию, содержащую соединение структурных формул (I), (II), (III) или (IV), вводят субъекту, предпочтительно человеку, страдающему ожирением и обусловленными ожирением заболеваниями и/или нарушениями. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления изобретения соединения и/или композиции по настоящему изобретению вводят субъекту, предпочтительно человеку, в качестве профилактической меры против возникновения разных заболеваний или нарушений. Таким образом, соединения и/или композиции, содержащие соединения структурных формул (I), (II), (III) или (IV), могут быть введены в виде профилактической меры для субъекта, предрасположенного к ожирению или обусловленным ожирением заболеваниям и/или нарушениям (см. Montana, J.G., публикация международной заявки № WO 2004/058237; Lulla, A. et al., публикация международной заявки № WO 2004/096202; Jerussi, T.P. et al., публикация международной заявки № WO 02/060424; Senanayake, C.H. et al., публикация международной заявки № WO 01/51453; Heal, D.J., публикация международной заявки № WO 01/00205; Birch, A.M. et al., публикация международной заявки № WO 01/00187; Mueller, P., публикация международной заявки № WO 00/32178; Bailey, C., публикация международной заявки № WO 98/11884; Kelly, P., публикация международной заявки № WO 98/13034).

Таким образом, специалисты в данной области могут легко проанализировать и использовать соединения и/или композиции, содержащие соединение(я) структурных формул (I), (II), (III) или (IV), для лечения ожирения и обусловленных ожирением заболеваний и/или нарушений.

#### 4.5. Терапевтическое/профилактическое введение

Соединения и/или композиции, содержащие соединения структурных формул (I), (II), (III) или (IV), могут быть успешно использованы при лечении людей. Как было указано в приведенном выше разделе 4.4., соединения и композиции, содержащие соединения структурных формул (I), (II), (III) или (IV), пригодны для лечения или предотвращения ожирения и обусловленных ожирением заболеваний и/или нарушений.

При использовании для лечения или предотвращения вышеуказанных заболеваний или нарушений соединения и/или композиции по настоящему изобретению могут быть введены отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами.

Соединения и/или композиции по настоящему изобретения могут быть также введены отдельно или в комбинации с другими фармацевтически активными агентами, включая другие соединения и/или композиции по настоящему изобретению.

5 Настоящее изобретение относится к способам лечения и профилактики путем введения субъекту терапевтически эффективного количества композиции и/или соединения по настоящему изобретению. Субъектом может быть животное, более предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человек.

10 Соединения и/или композиции по настоящему изобретению, включающие одно или несколько соединений и/или композиций по настоящему изобретению, предпочтительно вводят перорально. Соединения и/или композиции по настоящему изобретению могут быть также введены любым другим удобным способом, например путем вливания или инъекции ударной дозы, абсорбции через эпителиальные или  
15 слизисто-кожные выстилки (такие как, например, слизистая оболочка полости рта, слизистая оболочка прямой и тонкой кишки и т.д.). Введение может быть системным или местным. Известны разные системы доставки (например, инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, капсулы и т.д.), которые могут быть использованы для введения соединения и/или композиции по настоящему  
20 изобретению. Способы введения включают, не ограничиваясь ими, внутрикожное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, назальное, эпидуральное, пероральное, подъязычное, интраназальное, интрацеребральное, интравагинальное, чрескожное, ректальное введение, ингаляцию или местное введение, в частности, в уши, нос, глаза или кожу.

25 В частности, в предпочтительных вариантах осуществления изобретения соединения и/или композиции по настоящему изобретению могут быть доставлены при помощи систем с пролонгированным действием, предпочтительно систем с пролонгированным действием для перорального введения. В одном варианте  
30 осуществления изобретения может быть использован насос (см. Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574).

В другом варианте осуществления изобретения могут быть использованы полимерные материалы (см. публикации "Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; см. также Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al.,  
35 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al, 1989, J. Neurosurg. 71:105). В предпочтительном варианте осуществления изобретения полимерные материалы используются для пероральной доставки с пролонгированным действием. Предпочтительные полимеры  
40 включают натрий-карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксиэтилцеллюлозу (наиболее предпочтительным полимером является гидроксипропилметилцеллюлоза). В данной области описаны другие предпочтительные простые эфиры целлюлозы (Vamba et al.,  
Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

45 В другом варианте осуществления изобретения для перорального введения с пролонгированным действием могут быть использованы препараты с энтеросолюбильным покрытием. Предпочтительными материалами для нанесения покрытия являются полимеры с рН-зависимой растворимостью (то есть рН-  
50 контролируемое высвобождение), полимеры с медленной или рН-зависимой скоростью набухания, распада или эрозии (то есть контролируемое по времени высвобождение), полимеры, расщепляемые ферментами (то есть контролируемое ферментами высвобождение), и полимеры, образующие плотные слои,

разрушающиеся при повышении давления (то есть контролируемое давлением высвобождение).

В еще одном варианте осуществления изобретения для перорального введения с пролонгированным действием используются осмотические системы доставки (Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). В предпочтительном варианте осуществления изобретения в устройствах для пероральной доставки с пролонгированным действием могут быть использованы осмотические системы доставки OROS® компании Alza Corporation, Mountain View, California (см., например, Theeuwes et al., патент США № 3845770; и Theeuwes et al., патент США № 3916899).

В другом варианте осуществления изобретения система с контролируемым высвобождением может быть расположена в непосредственной близости от места воздействия соединения и/или композиции по настоящему изобретению, благодаря чему необходимо использовать только часть системой дозы (см., например, Goodson, in "Medical Application of Controlled Release," supra, vol. 2, pp.115-138 (1984)). Кроме того, могут быть использованы другие системы с контролируемым высвобождением, описанные в публикации Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

Соединения и/или композиции, содержащие соединения структурных формул (I), (II), (III) или (IV) по настоящему изобретению, могут быть расщеплены химическим и/или ферментативным путем. Один или несколько ферментов, присутствующих в желудке, полости или ткани кишечника, крови, печени, головном мозге или любых других приемлемых тканях млекопитающего, могут ферментативно расщеплять соединения и/или композиции по настоящему изобретению.

#### 4.6. Композиции по настоящему изобретению

Композиции по настоящему изобретению содержат терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений по настоящему изобретению, предпочтительно в очищенном виде вместе с необходимым количеством фармацевтически приемлемого носителя, используемого для получения лекарственной формы, пригодной для введения субъекту. Соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые носители, предназначенные для введения субъекту, предпочтительно являются стерильными. Вода является предпочтительным носителем в случае внутривенного введения соединения по настоящему изобретению. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также могут быть использованы в качестве жидких носителей, в частности, для получения инъекционных растворов. Приемлемые фармацевтические носители включают также наполнители, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, вода, этанол и тому подобные. Композиции могут также включать существующие агенты или pH-регулирующие буферы. Кроме того, могут быть использованы вспомогательные вещества, стабилизаторы, загустители, смазывающие вещества и красители.

Фармацевтические композиции, включающие соединение по настоящему изобретению, могут быть получены методами стандартного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, превращения в мельчайший порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захватывания или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть получены стандартным методом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, разбавителей, наполнителей или вспомогательных веществ, облегчающих процесс введения соединений по настоящему изобретению в препараты, предназначенные для

фармацевтического применения. Форма препарата зависит от выбранного способа введения.

Композиции по настоящему изобретению могут иметь форму растворов, суспензий, эмульсии, таблеток, пилюль, гранул и капсул, содержащих жидкости капсул, порошков, препаратов с пролонгированным действием, суппозиториев, эмульсий, аэрозолей, распыляемых растворов, суспензий или любую другую форму, приемлемую для использования. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемым носителем является капсула (см., например, Grosswald et al., патент США № 5698155). В данной области описаны другие примеры приемлемых фармацевтических носителей (см. публикацию Remington's Pharmaceutical Science, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17<sup>th</sup> Edition, 1985). Предпочтительные композиции по настоящему изобретению получают для перорального введения, в частности для перорального введения с пролонгированным действием.

Композиции для перорального введения могут, например, иметь форму таблеток, лепешек, водных или масляных суспензий, гранул, порошков, эмульсий, капсул, сиропов или эликсиров. Композиции для перорального введения могут содержать один или несколько необязательных агентов, например подсластителей, таких как фруктоза, аспартам или сахарин; ароматизаторов, таких как перечная мята, масло грушанки или вишневые красители, и консервантов для получения фармацевтических препаратов с приятным вкусом. Кроме того, на композиции в форме таблеток или пилюль может быть нанесено покрытие для замедления распадаемости и абсорбции в желудочно-кишечном тракте, благодаря чему достигается пролонгированное действие в течение продолжительного периода времени. Избирательно проницаемые мембраны, окружающие осмотически активное вытесняющее соединение, также пригодны для использования с соединениями по настоящему изобретению для перорального введения. При использовании указанных мембран жидкость из окружающей капсулу среды поглощается вытесняющим соединением, которое разбухает, вытесняя агент или композицию, содержащую данный агент, через отверстие в мембране. Подобные средства доставки могут обеспечивать профиль доставки по существу нулевого порядка по сравнению с неравномерными профилями препаратов с немедленным действием. Может быть также использовано вещество, замедляющее высвобождение активного агента, такое как моностеарат глицерина или стеарат глицерина. Композиции для перорального введения могут включать стандартные носители, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, натрий-сахарин, целлюлоза, карбонат магния и т.д. Такие носители предпочтительно относятся к фармацевтической категории.

В жидких препаратах для перорального введения, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, приемлемые носители, наполнители и разбавители включают воду, физиологический раствор, алкиленгликоли (например, пропиленгликоль), полиалкиленгликоли (например, полиэтиленгликоль), масла, спирты, слабокислые буферы с pH 4-6 (например, ацетат, цитрат, аскорбат в количестве от около 1 мМ до около 50 мМ) и т.д. Кроме того, в указанные композиции могут быть добавлены ароматизаторы, консерванты, красители, соли желчной кислоты, ацилкамитины и тому подобные.

Композиции, предназначенные для введения другими способами, также могут входить в объем настоящего изобретения. Композиции, вводимые буккальным способом, могут иметь форму таблеток, лепешек и т.д., полученных стандартным методом. Жидкие лекарственные препараты, предназначенные для введения при



помощи распылителей, устройств для распыления жидкостей и аэрозольных устройств EHD, обычно включают соединение по настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтически приемлемый носитель предпочтительно является жидкостью, такой как спирт, вода, полиэтиленгликоль или перфторуглерод. Не обязательно может быть добавлено другое вещество для изменения аэрозольных свойств раствора или суспензии соединений по настоящему изобретению. Такое вещество предпочтительно является жидкостью, такой как спирт, гликоль, полигликоль или жирная кислота. Специалистам в данной области известны другие методы получения жидких лекарственных растворов или суспензий, пригодных для использования в аэрозольных устройствах (см., например, Biesalski, патент США № 5112598; Biesalski, патент США № 5556611). Соединение по настоящему изобретению может быть также получено в виде композиций для ректального или вагинального введения, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, содержащих, например, обычные основы для суппозитория, такие как масло какао или другие глицериды. Помимо вышеописанных препаратов, соединение по настоящему изобретению может быть также получено в виде препаратов с замедленным всасыванием. Такие препараты длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединение по настоящему изобретению может быть получено с использованием полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле), или ионообменных смол, или плохорастворимых производных, например в виде плохорастворимой соли.

Соединение по настоящему изобретению, являющееся кислотным, может быть введено в любые из вышеописанных композиций в виде свободной кислоты, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. Фармацевтически приемлемые соли в основном сохраняют активность свободной кислоты, могут быть получены в результате осуществления взаимодействия с основаниями и лучше растворяются в водных и других протонных растворителях, чем соответствующая форма свободной кислоты.

#### 4.7. Способы применения и дозы

Соединение по настоящему изобретению или композиции, содержащие указанные вещества, обычно используют в количестве, достаточном для достижения поставленной цели. При использовании для лечения или предотвращения ожирения и обусловленных ожирением заболеваний и/или нарушений соединения формул (I), (II), (III) или (IV) и композиции, содержащие соединение формул (I), (II), (III) или (IV), вводят в терапевтически эффективном количестве.

Количество соединения по настоящему изобретению, достаточное для лечения определенного нарушения или состояния, рассмотренного в настоящем описании изобретения, зависит от характера нарушения или состояния и может быть определено стандартными клиническими методами, известными в данной области. Кроме того, оптимальные диапазоны доз могут быть необязательно определены при помощи анализов *in vitro* или *in vivo*. Вводимое количество соединения по настоящему изобретению, естественно, зависит наряду с другими факторами от состояния, подлежащего лечению субъекта, массы тела субъекта, тяжести заболевания, способа введения и решения лечащего врача. Например, лекарственное средство в фармацевтической композиции может быть введено в виде однократной дозы, нескольких доз или дозы с контролируемым высвобождением. В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению

доставляют путем перорального введения с пролонгированным действием. В указанном варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению предпочтительно вводят два раза в сутки (более предпочтительно один раз в сутки). Лекарственное средство можно вводить периодически, можно использовать отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами или можно вводить в течение периода времени, необходимого для эффективного лечения заболевания или нарушения.

Соединения и/или композиции, содержащие соединения структурных формул (I)-(IV), которые предназначены для фармакологического лечения ожирения и обусловленных ожирением патологических состояний, могут быть введены в количестве от 0,1 мг до 500 мг, предпочтительно от 1 мг до 100 мг в сутки в виде одной или нескольких доз, более предпочтительно в количестве 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг или 50 мг в сутки и наиболее предпочтительно в количестве 25 мг.

До введения человеку соединения по настоящему изобретению предпочтительно подвергают анализу *in vitro* и *in vivo* с целью определения требуемой терапевтической или профилактической активности. Эффективность и безопасность соединений по настоящему изобретению может быть также продемонстрирована на животных моделях.

Терапевтически эффективная доза соединения по настоящему изобретению предпочтительно оказывает благоприятное воздействие, не вызывая значительной токсичности. Токсичность соединений по настоящему изобретению может быть определена стандартными фармацевтическими методами и может быть легко выявлена квалифицированным специалистом. Соотношение токсического и терапевтического воздействия дозы является терапевтическим индексом. Соединения по настоящему изобретению предпочтительно обладают высокими терапевтическими индексами при лечении заболеваний и нарушений. Доза соединения по настоящему изобретению предпочтительно находится в диапазоне концентраций в крови, которые включают эффективную дозу с незначительной токсичностью или отсутствием токсичности.

#### 4.8. Комбинированная терапия

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинированной терапии по меньшей мере с одним другим лекарственным средством. Соединение по настоящему изобретению и другое лекарственное средство могут оказывать аддитивное действие или, более предпочтительно, синергическое действие. В предпочтительном варианте осуществления изобретения композицию, содержащую соединения по настоящему изобретению, вводят одновременно с другим лекарственным средством, которое может быть частью той же композиции. В другом варианте осуществления изобретения композицию, содержащую соединения по настоящему изобретению, вводят до или после введения другого лекарственного средства.

#### 5. Примеры

Настоящее изобретение далее будет рассмотрено со ссылкой на приведенные ниже примеры, в которых подробно описано получение соединений и композиций по настоящему изобретению и выполнение анализов с использованием соединений и композиций по настоящему изобретению. Специалистам в данной области должно быть очевидно, что в объем настоящего изобретения могут входить многие модификации, относящиеся как к веществам, так и к методам.

Аббревиатуры, использованные в приведенных ниже примерах, имеют следующие

значения. Аббревиатура, значение которой не указано, имеет общепринятое значение.

	AcOH	=	уксусная кислота
	Atm	=	атмосфера
5	Cbz	=	карбобензилокси
	DCM	=	дихлорметан
	DMAP	=	4-N,N-диметиламинопиридин
	DMF (ДМФА)	=	N,N-диметилформамид
	DMSO (ДМСО)	=	диметилсульфоксид
10	g (г)	=	грамм
	h (ч)	=	час
	L (л)	=	литр
	LC/MS (ЖХ/МС)	=	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
	M	=	молярный
	mL (мл)	=	миллилитр
15	mmol (ммоль)	=	миллимоли
	TBS	=	трет-бутилдиметилсилил
	TEA	=	триэтиламин
	THF (ТГФ)	=	тетрагидрофуран
	TFA (ТФУ)	=	трифторуксусная кислота

20

### Пример 1

#### Общий способ синтеза соединений 49a-d (схема 7)

Фенилциклобутаннитрилы 49a-d были получены способом, описанным в публикации Butler and Polatz, J. Org. Chem. 1971, 36, 1308. К перемешиваемой суспензии гидрида натрия (NaH) (0,1 моль, 2,4 г) в 25 мл безводного тетрагидрофурана (ТГФ) в атмосфере азота при температуре бани со льдом по каплям добавляли раствор 1,3-дибромпропана (11,10 г, 0,055 моль) и соответствующий бензилнитрил 47a-d (0,05 моль) в 50 мл ТГФ. Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение ночи (12 часов) при комнатной температуре. Ход реакции контролировали тонкослойной хроматографией (ТСХ). Реакционную смесь выливали на измельченный лед (200 г) и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3 раза). Объединенный экстракт промывали водой (100 мл × 2 раза), сушили над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>) и упаривали при пониженном давлении, получая при этом соответствующие фенилциклобутаннитрилы 49a-d, которые очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0,50% градиент этилацетата и гексана, с достижением хорошего выхода. Для чистых продуктов 49a-d были получены удовлетворительные спектральные данные <sup>1</sup>H ЯМР и/или масс-спектрометрии.

40

#### 1-(4-Хлорфенил)циклобутанкарбонитрил (49a)

Бесцветное масло (7,60 г, 79%). Указанное масло было также приобретено в коммерческой компании Aldrich. Данные <sup>1</sup>H ЯМР синтезированного соединения 49a соответствуют опубликованным значениям, а также значениям, полученным для коммерчески приобретенного соединения.

45

#### 1-[(4-трет-бутилдиметилсилилокси)фенил]циклобутанкарбонитрил (49b)

Бесцветное масло (10,30 г, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,01 (6H, c); 0,78 (9H, c); 1,86 (2H, m); 2,37 (2H, m); 2,59 (2H, m); 6,50 (2H, d, J=7,5 Гц); 7,05 (2H, d, J=7,5 Гц), МС (ESI): m/z=575,40 (M × 2+H<sup>+</sup>).

50

#### 1-[(4-Бензилокси)фенил]циклобутанкарбонитрил (49c)

Бесцветное масло (8,55 г, 65%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,02 (2H, m); 2,25 (2H, m); 2,81 (2H, m); 5,08 (2H, c); 6,95 (2H, ушир.д); 7,32 (7H, m).

1-[4-(4-Метоксибензилокси)фенил]циклобутанкарбонитрил (49d)

Желтое твердое вещество (8,90 г, 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,03 (2H, м); 2,59 (2H, м); 2,78 (2H, м); 3,80 (3H, с); 5,97 (2H, с); 6,94 (4H, м); 7,33 (4H, м).

Пример 2Общий способ синтеза соединений 52a-d (схема 7)

К перемешиваемому раствору 2 М изобутилмагнийбромид в диэтиловом эфире (0,04 моль, 20 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре по каплям добавляли раствор соответствующего циклобутаннитрила 49a-d (0,025 моль) в 20 мл безводного ТГФ или толуола. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18-24 часов. Ход реакции контролировали ТСХ. В отдельную круглодонную колбу вводили 25 мл безводного изопропанола и к изопропанолу порциями добавляли боргидрид натрия (3,00 г, 0,08 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут и в перемешиваемый раствор боргидрида натрия в изопропанол в атмосфере азота из реакционной колбы добавляли аддукт Гриньяра. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12-18 часов. Ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную смесь медленно выливали в смесь измельченного льда (200 г) и бикарбоната натрия (5,00 г). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3 раза). Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором соли (100 мл × 2 раза), сушили над сульфатом натрия (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали при пониженном давлении, получая при этом соответствующие фенилциклобутанамины 52a-d, которые очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-100% градиент этилацетата и гексана, с достижением хорошего выхода. Для чистого амина 52a-d были получены удовлетворительные спектральные данные <sup>1</sup>H ЯМР и масс-спектрометрии.

1-[1-(4-Хлорфенил)циклобутил]-3-метилбутан-1-амин (52a)

Бесцветное масло (5,60 г, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,77 (3H, д, J=4 Гц); 0,84 (3H, д, J=4 Гц); 1,60 (2H, м); 1,75 (1H, м); 1,90 (2H, м); 2,11 (2H, м); 2,55 (4H, м); 2,94 (1H, м); 7,01 (2H, д, J=4,1 Гц); 7,19 (2H, д, J=4,1 Гц).

4-[1-(1-Амино-3-метилбутил)циклобутил]фенол (52b)

Соединение 52b было получено из промежуточного продукта 67 в соответствии с описанием, приведенным на стадии 2 примера 11 (схема 11). Соединение 67 обрабатывали трифторуксусной кислотой в дихлорметане при комнатной температуре в течение 8 часов в соответствии с описанием способа синтеза соединения 70 на стадии 4 примера 11 (схема 11). Соединение было выделено в виде светло-желтой жидкости с выходом 73%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78 (3H, ушир.с); 0,84 (3H, ушир.с); 1,61 (1H, м); 1,83 (2H, м); 1,93 (2H, м); 2,28 (2H, м); 2,45 (2H, м); 2,67 (2H, м); 3,22 (1H, м); 6,73 (2H, д, J=4 Гц); 7,14 (2H, д, J=4 Гц). MS (ESI): m/z= 234,10 (M+H<sup>+</sup>).

1-[1-(4-трет-Бутилдиметилсилилокси)фенил]циклобутил]-3-метилбутан-1-амин (52c)

Бесцветное масло (6,80 г, 79%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,25 (6H, с); 0,69 (3H, д, J=4 Гц); 0,77 (3H, д, J=4 Гц); 0,82 (9H, с); 1,54 (3H, м); 1,65 (2H, м); 1,78 (2H, м); 2,00 (2H, м); 2,17 (2H, м); 2,80 (1H, м); 6,60 (2H, д, J=4 Гц); 6,82 (2H, д, J=4 Гц). MS (ESI): m/z= 348,10 (M+H<sup>+</sup>).

1-[1-(4-(Бензилокси)фенил)циклобутил]-3-метилбутан-1-амин (52d)

Бесцветное масло (5,25 г, 65%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,90 (3H, д, J=4 Гц); 0,96 (3H, д, J=4 Гц); 1,61 (3H, м); 2,09 (2H, м); 2,21 (2H, м); 2,58 (2H, м); 2,80 (3H, м); 5,09 (2H, с); 6,90 (2H, ушир.д); 7,34 (3H, м); 7,01 (4H, м),

1-[1-(4-(4-Метоксибензилокси)фенил)циклобутил]-3-метилбутан-1-амин (5e)

Бесцветное масло (5,00 г, 57%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,88 (3H, д, J=4 Гц); 0,94 (3H, д, J=4 Гц); 1,69 (3H, м); 1,98 (2H, м); 2,18 (1H, м); 2,36 (4H, м); 3,00 (1H, м); 3,77 (3H, с); 5,31 (2H, с); 6,71-7,01 (8H, м). MS (ESI):  $m/z=354,00$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Пример 3Общий способ синтеза соединений 54a-e (схема 7)

К перемешиваемой суспензии карбоната цезия ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) (1,30 г, 0,004 моль) в 20 мл безводного N,N-диметилформамида (ДМФА) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли иодид тетрабутиламмония (ТВАИ) (1,47 г, 0,004 моль) и соответствующий циклобутанамин 52a-d (0,0035 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и по каплям добавляли раствор соответствующих сложных эфиров бромалкилкарбоновой кислоты 53 в 5 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 18-24 часов и ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), фильтровали через слой целита (CELITE®) и промывали слой целита этилацетатом (15 мл  $\times$  3 раза). Объединенный фильтрат промывали насыщенным раствором соли (50 мл), водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-50% градиент этилацетата и гексана, в результате чего был получен соответствующий амин 54 с хорошим выходом. Для циклобутанаминов 54a-e были получены удовлетворительные спектральные данные  $^1\text{H}$  ЯМР и масс-спектрометрии.

Этил-2-(1-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-3-метилбутиламино)ацетат (54a)

Бесцветное масло (0,69 г, 59%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,80 (3H, д, J=4 Гц); 0,84 (3H, д, J=4 Гц); 1,25 (3H, т, J=4,25 Гц); 1,60 (2H, м); 1,78 (1H, м); 2,19 (2H, м); 2,27 (2H, м); 2,36 (2H, м); 2,75 (1H, м); 3,48 (2H, с); 4,16 (2H, кв, J=4,25 Гц); 7,16 (2H, д, J=4 Гц); 7,23 (2H, д, J=4 Гц). MS (ESI):  $m/z=338,00$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Этил-2-(1-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-3-метилбутиламино)бутаноат (54b)

Бесцветное масло (1,10 г, 84%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,82 (3H, д, J=4 Гц); 0,85 (3H, д, J=4 Гц); 1,24 (3H, т, J=4,25 Гц); 1,60 (2H, м); 1,71 (3H, м); 1,88 (2H, м); 2,02 (1H, ушир.с); 2,15 (2H, м); 2,23 (2H, м); 2,38 (2H, м); 2,76 (3H, м); 4,10 (2H, кв, J=4,25 Гц); 7,14 (2H, д, J=4 Гц); 7,24 (2H, д, J=4 Гц). MS (ESI):  $m/z=366,20$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Изопропил-2-(1-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-3-метилбутиламино)бутаноат (54c)

Бесцветное масло (1,05 г, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,83 (3H, ушир.с); 0,85 (3H, ушир.с); 1,24 (3H, ушир.с); 1,26 (3H, ушир.с); 1,67 (3H, м); 1,94 (4H, м); 2,00 (3H, м); 2,21 (4H, м); 2,36 (3H, м); 2,85 (1H, м); 5,02 (1H, м); 7,05 (2H, ушир.д); 7,29 (2H, ушир.д). MS (ESI):  $m/z=382,10$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Изобутил-2-(1-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-3-метилбутиламино)бутаноат (54d)

Бесцветное масло (1,15 г, 83%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,94 (6H, ушир.с); 0,97 (6H, ушир.с); 1,61 (2H, м); 1,76 (2H, м); 1,94 (4H, м); 2,20 (3H, м); 2,42 (2H, м); 2,53 (2H, м); 2,80 (1H, м); 3,87 (2H, ушир.д); 7,16 (2H, ушир.д); 7,27 (2H, ушир.д). MS (ESI):  $m/z=394,20$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Бензил-2-(1-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-3-метилбутиламино)бутаноат (54e)

Бесцветное масло (1,13 г, 76%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,80 (3H, д, J=4 Гц); 0,85 (3H, д, J=4 Гц); 1,58 (1H, м); 1,73 (2H, м); 1,84 (2H, м); 2,18 (4H, м); 2,33 (1H, м); 2,49 (4H, м); 2,72 (2H, м); 3,44 (1H, м); 5,11 (2H, ушир.с); 7,13 (2H, д, J=5,25 Гц); 7,24 (2H, д, J=5,25 Гц); 7,33 (5H, м). MS (ESI):  $m/z=428,30$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Этил-2-(1-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-3-метилбутиламино)пентаноат (54f)

Бесцветное масло (1,17 г, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,81 (3H, д, J=4 Гц); 0,86 (3H, д, J=4 Гц); 1,24 (3H, т, J=4,5 Гц); 1,47 (2H, м); 1,60 (2H, м); 1,78 (3H, м); 1,88 (4H, м), 2,31 (3H, м); 2,78 (2H, м); 3,17 (1H, м); 4,12 (2H, кв, J=4,25 Гц); 7,14 (2H, д, J=5 Гц); 7,23 (2H, д, J=5 Гц). MS (ESI): m/z=380,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Пример 4Альтернативный способ синтеза соединения 54a (схема 8)

К перемешиваемому раствору циклобутанамина 52a (0,68 г, 0,0027 моль) и этилглиоксилата (50% раствор в толуоле) (1,02 г, 0,01 моль) в 20 мл смеси растворителей ДМФА и уксусной кислоты (соотношение 99:1) порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,11 г, 0,01 моль) в течение 15 минут при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 8 часов при комнатной температуре, и ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл  $\times$  3 раза). Объединенный экстракт промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-50% градиент этилацетата и гексана в качестве элюентов, в результате чего было получено чистое соединение 54a в виде бесцветной жидкости с выходом 45% (0,41 г). Спектральные данные  $^1\text{H}$  ЯМР и масс-спектрометрии идентичны для соединения, синтезированного способом, описанным для синтеза соединений 54a-e (пример 3, схема 7).

Пример 5Альтернативный способ синтеза соединения 54e (схема 8)

Стадия 1. К перемешиваемому раствору циклобутанамина 52a (2,51 г, 0,01 моль) в 50 мл метанола добавляли бензальдегид (1,27 г, 0,012 моль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и затем порциями добавляли боргидрид натрия ( $\text{NaBH}_4$ ) (0,55 г, 0,15 моль) в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов, и ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток разбавляли этилацетатом (100 мл). Реакционную смесь последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), водой (50 мл  $\times$  2 раза), сушили над сульфатом натрия ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-50% градиент этилацетата и гексана, в результате чего был получен соответствующий N-бензиламин 57 в виде бесцветной жидкости с выходом 90% (3,06 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,82 (3H, ушир.с); 0,85 (3H, ушир.с); 1,03-1,34 (3H, м); 1,67-1,88 (3H, м); 2,16-2,46 (4H, м); 2,87 (1H, м); 3,92 (2H, с); 7,24-7,34 (9H, м).

Стадия 2. К перемешиваемому раствору N-бензиламина 57 (2,56 г, 0,0075 моль) в безводном ТГФ (25 мл) добавляли 10 М раствор n-бутиллития (n-BuLi) (0,8 мл, 0,008 моль) в гексанах в атмосфере азота при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученную смесь нагревали до  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь снова охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и затем по каплям добавляли раствор этил-5-бромвалерата (3,13 г, 0,01 моль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 5 часов. Ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную смесь выливали на измельченный лед (100 г) и экстрагировали этилацетатом (50 мл  $\times$  3 раза). Объединенный экстракт промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем,

используя 0-50% градиент этилацетата и гексана в качестве элюента, в результате чего был получен соответствующий амин 58 в виде бесцветной жидкости с выходом 69% (2,43 г). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84 (3H, ушир.д); 0,87 (3H, ушир.д); 1,25-1,46 (7H, м); 1,50-2,00 (6H, м); 2,34 (4H, м); 3,09 (1H, ушир.с); 3,89 (2H, с); 4,14 (2H, ушир.кв); 6,78-7,09 (4H, м); 7,35 (5H, м).

Стадия 3. К перемешиваемой суспензии 10% палладия-на-угле (Pd-C) (0,5 г) добавляли раствор соединения 58 (1,17 г, 0,0025 моль) в этилацетате (25 мл) и затем несколько капель концентрированной хлористоводородной кислоты (HCl).

Полученную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода в течение 12 часов при атмосферном давлении, и ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную смесь фильтровали, осадок промывали смесью этилацетата и этанола с соотношением 1:1 (15 мл × 3 раза). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-50% градиент этилацетата и гексана в качестве элюента, в результате чего был получен сложный аминоэфир 54e в виде бесцветной жидкости с хорошим выходом 81% (0,77 г). Для сложного аминоэфира 54e были получены удовлетворительные спектральные данные <sup>1</sup>H ЯМР и масс-спектрометрии, которые были идентичны соединению, полученному общим способом, описанным в примере 3 (схема 7).

#### Пример 6

##### Синтез 4-хлорбензилнитрила 47a (схема 7)

Элемент структуры 47a был приобретен коммерческим путем.

#### Пример 7

##### Синтез 2-[4-(бензилокси)фенил]ацетонитрила (47b) (схема 9)

К перемешиваемой суспензии карбоната калия (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (7 г, 0,05 моль) в безводном ДМФА (50 мл) добавляли 4-гидроксибензилнитрил (59) (6,65 г, 0,05 моль) и бензилбромид (8,55 г, 0,05 моль). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 10-12 часов и ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали водой (100 мл × 2 раза), сушили над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>) и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-50% градиент этилацетата и гексана в качестве элюентов, в результате чего был получен чистый 4-бензилоксибензилнитрил (47b) в виде белого твердого вещества с хорошим выходом 88% (9,82 г). Для чистого соединения 47b были получены удовлетворительные спектральные данные <sup>1</sup>H ЯМР и масс-спектрометрии. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,70 (2H, с); 5,08 (2H, с); 6,98 (2H, ушир.с); 7,23 (2H, ушир.с); 7,40 (5H, м), MS (ESI): m/z=223,10 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 8

##### Синтез 4-(4-метоксибензилокси)бензилнитрила (47c) (схема 9)

4-(4-Метоксибензилокси)бензилнитрил (47c) был получен способом, описанным для синтеза соединения 47b, с выходом 76% (9,60 г).

#### Пример 9

##### Синтез 2-[4-(трет-бутилдиметилсилиокси)фенил]ацетонитрила (47d) (схема 9)

К перемешиваемому раствору 4-гидроксибензилнитрила (59) (6,65 г, 0,05 моль) в 75 мл дихлорметана (DCM) добавляли имидазол (3,40 г, 0,05 моль) и N,N-диметиламинопиридин (DMAPI) (1,2 г, 0,01 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут и по каплям добавляли раствор трет-

бутилдиметилсилилхлорида (8,29 г, 0,055 моль) в 50 мл DCM при температуре бани со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 8 часов, и ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную смесь промывали холодной водой (100 мл × 2 раза), сушили над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>) и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-25% градиент этилацетата и гексана в качестве элюентов, в результате чего было получено чистое соединение 47d в виде бесцветной густой жидкости с выходом 97% (12,58 г). Для чистого соединения 47d были получены удовлетворительные спектральные данные <sup>1</sup>H ЯМР и масс-спектрометрии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,00 (6H, c); 0,78 (9H, c); 3,47 (2H, c); 6,55 (2H, д, J=5,2 Гц); 6,97 (2H, д, J=5,2 Гц).

#### Пример 10

Синтез 1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]-3-(1,3-диоксан-2-ил)пропан-1-амина (65)  
(схема 10)

Циклобутаналкиламин 65 был получен с хорошим выходом способом, показанным для синтеза соединений 52a-d на схеме 7. Бесцветное масло (79%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,53-1,85 (6H, м); 1,90-2,06 (2H, м); 2,20-2,34 (6H, м); 2,89 (1H, м); 3,72 (2H, м); 4,05 (2H, м); 4,45 (1H, т, J=4 Гц); 7,05 (2H, д, J=5,25 Гц); 7,24 (2H, д, J=5,25 Гц). MS (ESI): m/z=310,10 (M+H<sup>+</sup>).

#### Пример 11

Синтез этил-2-[4-(1-(1-амино-3-метилбутил)циклобутил)фенокси]ацетата (70)  
(схема 11)

Стадия 1. Синтез трет-бутил-1-[1-(4-трет-бутилдиметилсилиокси)фенил]циклобутил]-3-метилбутилкарбамата (66)

К перемешиваемому раствору соединения 52d (5,20 г, 0,014 моль) и триэтиламина (ТЕА) (2 мл, 0,014 моль) в DCM (25 мл) при комнатной температуре добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (ВОС ангидрид) (3,20 г, 0,015 моль) в DCM (25 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, и ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл), промывали водой (50 мл × 3 раза), сушили над сульфатом натрия (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-25% градиент этилацетата и гексана в качестве элюента, в результате чего был получен чистый N-ВОС-защищенный амин 66 в виде бесцветной жидкости с выходом 98% (6,30 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,27 (6H, c); 0,73 (3H, д, J=4 Гц); 0,80 (3H, д, J=4 Гц); 0,89 (9H, c); 1,45 (9H, ушир.с); 1,50-1,55 (2H, м); 1,62-1,66 (1H, м); 1,75-1,78 (2H, м); 1,91-2,05 (2H, м); 2,17 (2H, м); 3,20 (1H, м); 6,72 (2H, ушир.д); 6,95 (2H, ушир.д), MS (ESI): m/z=348,10 (M-ВОС).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-1-[1-(4-гидроксифенил)циклобутил]-3-метилбутилкарбамата (67)

Защитную группу OTVs удаляли описанным в литературе способом (Maiti G. and Roy S.C., Tetrahedron Letters 1997, 38, 495). Перемешиваемый раствор N-ВОС-защищенного амина 66 (2,29 г, 0,005 моль) в 20 мл смеси диметилсульфоксида и воды (соотношение 95:5) нагревали при 90°C в течение 6 часов. Ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором соли (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-50% градиент этилацетата и гексана в качестве элюента, в результате чего было получено чистое



фенольное производное соединения 67 в виде бесцветной жидкости с выходом 79% (1,31 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,78 (3H, ушир.с); 0,80 (3H, ушир.с); 1,70 (9H, ушир.с); 1,52-1,69 (3H, м); 2,24 (2H, м); 2,43 (2H, м); 2,78 (2H, м); 3,40 (1H, м); 6,69 (2H, ушир.д); 7,09 (2H, ушир.д). MS (ESI): m/z=667,00 (2×M+H<sup>+</sup>).

Стадия 3. Синтез этил-2-[4-(1-(1-трет-бутоксикарбониламино)-3-метилбутил)циклобутил)фенокси]ацетата (69)

К перемешиваемому раствору фенола 67 (0,5 г, 0,0015 моль) в 25 мл безводного ДМФА добавляли карбонат цезия (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилбромацетат. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 8 часов и ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (50 мл x 2 раза), сушили над безводным сульфатом натрия (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-50% градиент этилацетата и гексана в качестве элюента, в результате чего был получен сложный эфир 69 в виде бесцветной жидкости с выходом 61% (0,38 г). MS (ESI): m/z=420,00 (M+H<sup>+</sup>).

Стадия 4. Синтез этил-2-[4-(1-(1-амино-3-метилбутил)циклобутил)фенокси]ацетата (70)

Раствор соединения 69 (0,25 г, 0,0005 моль) в 20 мл смеси DCM и трифторуксусной кислоты (ТФУ) с соотношением 1:1 перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли DCM (50 мл), промывали насыщенным раствором соли (25 мл), сушили над сульфатом натрия (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали. Остаток очищали 0-100% градиентом этилацетата и гексана в качестве элюента, получая при этом чистый амин 70 в виде бесцветного масла с выходом 85% (0,13 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,85 (3H, ушир.с); 0,83 (3H, ушир.с); 1,25 (3H, т, J=4,5 Гц); 1,59 (1H, м); 1,85 (2H, м); 1,93 (2H, м); 2,20 (2H, м); 2,42 (2H, м); 2,68 (2H, м); 3,21 (1H, м); 4,08 (2H, кв, J=4,5 Гц); 5,09 (2H, с); (6,81 (2H, ушир.д); 7,13 (2H, ушир.д).

### Пример 12

#### Результаты фармакологического исследования in vitro

В данном примере приведены значения активности ингибирования транспортеров моноамина выбранных соединений (54b и 54d). Указанные соединения были исследованы в MDS Pharma Services (22011 Drive SE, Bothell, WA 98021, USA) при помощи известных методов анализа связывания радиолигандов (Galli A. et al, J. Exp. Biol. 1995, 198, 2197-2212; Giros B. et al., Trends Pharmacol. Sci. 1993, 14, 43-49; Gu, H. et al., J. Biol. Chem. 1994, 269(10), 7124-7130; Shearman, L.P. et al., Am. J. Physiol, 1998, 275(6 Pt 1), C1621-1629; Wolf, W.A. et al., J. Biol. Chem. 1992, 267(29), 20820-20825). Для выполнения анализов in vitro были выбраны рекомбинантные белки-транспортеры человека допамин (DAT), норэпинефрин (NET) и серотонин (SERT). Для определения активности ингибирования транспортера допамина были использованы клетки CHO-K1, экспрессирующие рекомбинантный транспортер допамина (DAT) человека (каталог MDS № 220320). Клетки MDCK, экспрессирующие рекомбинантные транспортеры человека норэпинефрин (NET) (каталог MDS № 204410) и серотонина (SERT) (каталог MDS № 274030), были использованы для определения активности ингибирования соответственно транспортера норэпинефрина (NET) и транспортера серотонина (SERT). Анализы связывания радиолиганда выполняли,

используя четыре разные испытуемые концентрации, которые были равны 1 нМ, 10 нМ, 0,1 мкМ и 1 мкМ.

Выполняемые анализы дублировали и количественные данные выражали в виде  $IC_{50}$ ,  $K_i$  и  $n_H$ . Значения  $IC_{50}$  определяли при помощи нелинейного регрессионного анализа по методу наименьших квадратов, используя программу MathIQ™ (ID Business Solutions Ltd., UK). Значения констант ингибирования ( $K_i$ ) вычисляли из уравнения Ченга и Прусоффа (Cheng Y., Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 1973, 22:3099-3108), используя полученное значение  $IC_{50}$  испытуемого соединения, концентрацию радиолиганда, использованного в анализе, и статистические данные для  $K_D$  лиганда (полученные экспериментальным путем в MDS Pharma Services). Коэффициент Хилла ( $n_H$ ), определяющий угол наклона кривой конкурентного связывания, вычисляли при помощи программы MathIQ™.

Значения активности ингибирования транспортеров моноамина выбранных соединений (54b и 54d), полученные в результате выполнения анализов связывания радиолиганда, представлены в приведенной ниже таблице.

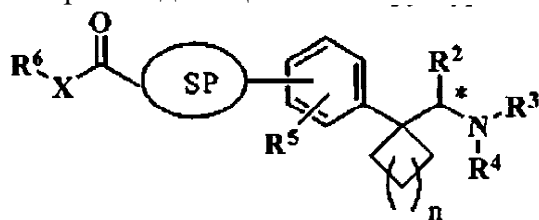
Соединение	Анализ	$IC_{50}$	$K_i$	$n_H$
54b	DAT	0,0569 мкМ	0,0452 мкМ	0,826
54b	NET	0,121 мкМ	0,120 мкМ	0,832
54b	SERT	0,140 мкМ	0,0228 мкМ	0,677
54d	DAT	0,370 мкМ	0,294 мкМ	0,943
54d	NET	0,182 мкМ	0,180 мкМ	1,04
54d	SERT	0,415 мкМ	0,0676 мкМ	0,578

Все опубликованные патенты и публикации, приведенные в настоящей заявке на патент, полностью включены в настоящее описание изобретения в качестве ссылки.

Несмотря на то, что был проиллюстрирован и описан предпочтительный вариант осуществления изобретения, очевидно, что в настоящее изобретение могут быть внесены разные изменения, не выходящие за пределы существа и объема изобретения.

#### Формула изобретения

1. Производное циклоалкилметиламина структурной формулы (II):



SP = спейсер

#### Формула (II)

его фармацевтически приемлемая соль,  
где n равно 1;

SP означает спейсер -  $C_{1-6}$ алкилен-О-;

X означает О или NH;

$R^2$  означает водород или  $C_{1-6}$ алкил;

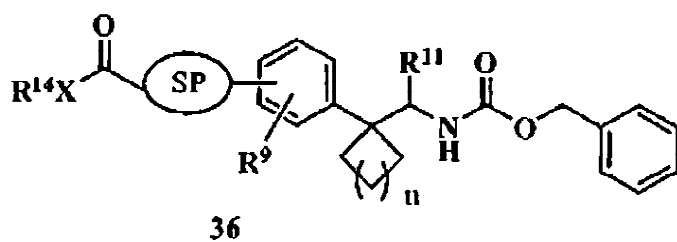
$R^3$  означает водород,  $-COO-C_{1-6}$ алкил или  $-COO-C_{1-6}$ алкиленфенил;

$R^4$  означает водород;

$R^5$  означает водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкокси; и

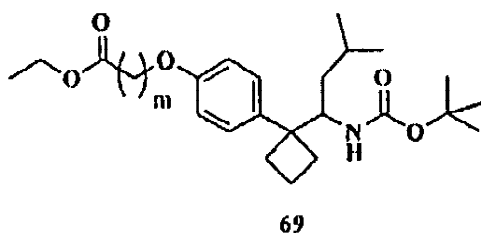
$R^6$  означает  $C_{1-6}$ алкил.

2. Производное циклоалкилметиламина по п.1, где X означает O.  
 3. Производное циклоалкилметиламина по п.1, где X означает NH.  
 4. Производное циклоалкилметиламина по п.1, где указанное производное представляет собой соединение 36



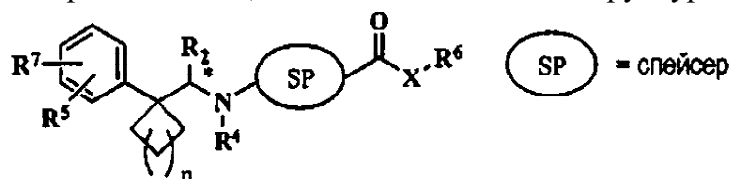
где R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, n и SP определены в п.1.

5. Производное циклоалкилметиламина по п.1, где указанное производное представляет собой соединение 69



где m=1.

6. Производное циклоалкилметиламина структурной формулы (IV):



Формула (IV)

его фармацевтически приемлемая соль,

где n равно 1;

SP означает спейсер, выбранный из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкилена или простой связи;

X означает O или NH;

R<sup>2</sup> означает C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>4</sup> означает водород или фенилC<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>5</sup> означает галоген, гидроксигруппу или C<sub>1-6</sub>алкокси; и

R<sup>6</sup> означает C<sub>1-6</sub>алкил;

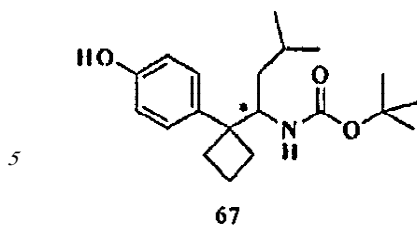
R<sup>7</sup> означает водород, галоген, гидроксигруппу или C<sub>1-6</sub>алкокси.

7. Производное циклоалкилметиламина по п.6, в котором спейсер является C<sub>1-6</sub>алкиленом.

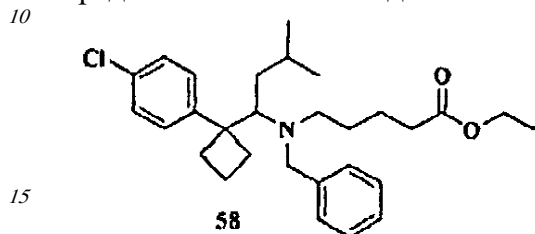
8. Производное циклоалкилметиламина по п.6, в котором спейсер является простой связью.

9. Производное циклоалкилметиламина по п.6, в котором R<sup>5</sup> означает галоген.

10. Производное циклоалкилметиламина по п.6, где указанное производное представляет собой соединение 67



11. Производное циклоалкилметиламина по п.6, где указанное производное представляет собой соединение 58



12. Способ ингибирования транспортеров моноамина при лечении и/или предотвращении ожирения или депрессии, который включает введение субъекту производного циклоалкилметиламина по пп.1-11.

20

25

30

35

40

45

50