



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.03.30

(21) Номер заявки
201591645

(22) Дата подачи заявки
2014.03.06

(51) Int. Cl. C07D 211/44 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4465 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) H₃ АНТАГОНИСТЫ, ИМЕЮЩИЕ ФЕНОКСИПИПЕРИДИНОВОЕ ЯДРО В СТРУКТУРЕ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ СОСТОЯНИЙ, ОПОСРЕДУЕМЫХ H₃ РЕЦЕПТОРАМИ

(31) P1300139

(32) 2013.03.06

(33) HU

(43) 2015.12.30

(86) PCT/IB2014/059489

(87) WO 2014/136075 2014.09.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:
Баргане Салаи Гизелла, Вагнер Габор
Андраш, Кишш Бела, Шмидт Эва,
Балаж Оттилия, Надь Нозми (HU)

(74) Представитель:
Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A2-0212190

WO-A1-2008064036

DVORAK C.A. ET AL.: "4-

Phenoxypiperidines: Potent, Conformationally Restricted, Non-Imidazole Histamine H₃ Antagonists", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 48, no. 6, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 2229-2238, XP002470382, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM049212N, Chart 1; page 2232; table 2

WO-A2-2005097751

WO-A2-0212214

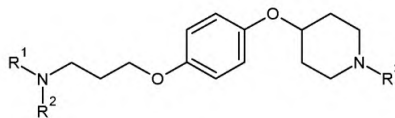
IWONA MASLOWSKA-LIPOWICZ ET AL.:

"New 1-Benzyl-4-hydroxypiperidine Derivatives as Non-imidazole Histamine H₃ Receptor Antagonists", ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 341, no. 12, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 762-773, XP0055113917, ISSN: 0365-6233, DOI:10.1002/ardp.200800070, Compounds of formula 9

APODACA R. ET AL.: "A new class of diamine-based human histamine H₃ receptor antagonists: 4-(aminoalkoxy)benzylamines", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 46, no. 18, 28 August 2003 (2003-08-28), pages 3938-3944, XP002280991, ISSN: 0022-2623, DOI:10.1021/JM030185V, table 1; compounds 7a-q, 17, 19

WO-A1-2012114348

(57) Изобретение касается новых селективных лигандов гистаминового рецептора подтипа H₃ общей формулы



и/или стереоизомеров, и/или диастереоизомеров. Изобретение касается также фармацевтических композиций, содержащих указанные соединения, для лечения и/или профилактики состояний, опосредуемых гистаминовым H₃ рецептором, применения указанных соединений в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики состояний, опосредуемых гистаминовым H₃ рецептором, способа лечения и/или профилактики указанных состояний, а также комбинации соединений общей формулы (I) и ингибитора ацетилхолинэстеразы для тех же целей.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение касается новых селективных лигандов гистаминового рецептора подтипа H₃ общей формулы (I), и/или стереоизомеров, и/или диастереоизомеров, и/или фармацевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение касается также фармацевтических композиций, содержащих указанные соединения, и применения указанных соединений в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики состояний, опосредуемых H₃ рецептором. Настоящее изобретение охватывает также комбинации соединения общей формулы (I) и ингибитора ацетилхолинэстеразы.

Предшествующий уровень техники

Давно известно, что гистамин играет центральную роль в развитии аллергических реакций и что он регулирует секрецию желудочной кислоты. В мозге гистамин регулирует не только основные функции гомеостатаза, но также высшие функции мозга, а также функции обучения и когнитивные функции, цикл сна-бодрствования и прием пищи.

Гистаминэргические нейроны образуются из туберомамиллярного ядра гипоталамуса и посылают проекции через гистаминэргический путь в большинство отделов мозга.

Гистамин является важным биогенным амином, участвующим в регулировке физиологических функций, биологическое действие которого осуществляется через четыре рецептора, называемые H₁, H₂, H₃ и H₄, их классификация основана на различиях в их последовательностях, сигнальных характеристиках и фармакологическом профиле (Haas and Panula, *Nat. Rev. Neurosci.* (2003), 4:121-130; Leurs et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* (2005), 4:107-120; Esbenshade et al., *Br. J. Pharmacol.* (2008), 154(6): 1166-1181).

H₁ и H₂ рецепторы являются известными мишенями для лекарственных средств. Хорошо известна важная роль H₁ рецепторов в формировании аллергической реакции, и антагонисты H₁ рецептора широко используются. Основной функцией H₂ рецепторов является регуляция секреции желудочной кислоты. Роль H₄ рецепторов полностью ещё не выяснена. Согласно сведениям, полученным в преклинических испытаниях, они могут принимать участие в воспалительных процессах и восприятии боли.

Гистаминовый H₃ рецептор управляет синтезом и высвобождением гистамина в качестве ауторецептора (Arrang et al., *Nature* (1983), 302:832-837), и в качестве гетерорецептора играет важную роль в регуляции высвобождения ацетилхолина и других нейротрансмиттеров (норадреналин, серотонин, допамин) (Schlicker et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* (1988), 337:588-590; Schlicker et al., *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* (1993), 93:1-10; Schlicker et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* (1989), 340:633-638; Clapham and Kilpatrick, *Br. J. Pharmacol.* (1992), 107:919-923; Blandina et al., *Br. J. Pharmacol.* (1996), 119:1656-1664).

Антагонисты/обратные агонисты гистаминового H₃ рецептора играют заметную роль в регуляции приема пищи и контроле веса тела посредством модулирования работы H₃ рецепторов в качестве ауто- и гетерорецепторов (Passani et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2011), 336, 24-29).

Антагонисты гистаминового H₃ рецептора вызывают синтез и высвобождение гистамина и других моноаминов в мозге. Согласно этому механизму они стимулируют бодрствование, улучшают когнитивные функции, нормализуют вестибулярные рефлексы. Обратные агонисты гистаминового H₃ рецептора усиливают высвобождение гистамина в синапсах, что стимулирует бодрствование путем активации постсинаптических H₁ рецепторов. Прокогнитивный эффект вероятно обеспечивается не только через H₃ ауторецепторы, но затрагиваются и другие передающие системы, работа которых регулируется H₃ гетерорецепторами, такие как холинергические нейроны, которые играют важную роль в когнитивной деятельности (Khateb et al., *Neuroscience* (1995), 69(2):495-506; Lin et al., *J. Neurosci.* (1996), 16(4):1523-1537; Passani et al., *Trends Pharmacol. Sci.* (2004), 25:618-625; Jones, *Trends Pharmacol. Sci.* (2005), 26:578-586; Bonaventure et al., *Biochem. Pharmacol.* (2007), 73:1084-1096; Ligneau et al., *Biochem. Pharmacol.* (2007), 73:1215-1224; Parmentier et al., *Biochem. Pharmacol.* (2007), 73:1157-1171; Haas et al., *Physiol. Rev.* (2008), 88:1183-1241).

Были описаны многочисленные обратные агонисты или антагонисты H₃ (Berlin et al., *J. Med. Chem.* (2011), 54:26-53; Łazewska et al., *Expert Opin. Ther. Patents* (2010), 20:1147-1169; Raddatz et al., *Cur. Top Med. Chem.* (2010), 10:153-169) с момента открытия гистаминовых H₃ рецепторов (Arrang et al., *Nature* (1983), 302:832-837). Несмотря на то что несколько соединений прошли в клиническую стадию испытаний, ни одно из них не получило терапевтического применения, клинические испытания на стадии 3 были начаты только с одним соединением, питолисантом (1-{3-[3-(4-хлорфенил)пропокси]пропил}пиперидин), по показаниям нарколепсии (Kuhne et al., *Expert Opin. Investig.* (2011), 20:1629-1648). Основными недостатками обратных агонистов или антагонистов гистаминового H₃ рецептора, мешающими им выйти на рынок, были следующие: (Łazewska et al., *Expert Opin. Ther. Patents* (2010), 20:1147-1169).

Фосфолипидоз: в структуре обратных агонистов или антагонистов гистаминового H₃ рецептора имеются один или два основных атома азота. Фосфолипидоз наиболее вероятно вызван наличием двух основных атомов, но фосфолипидоз может также наблюдаться в случае одноосновных соединений (Ratcliffe *Curr. Med. Chem.* (2009), 16:2816-2823). Двухосновный JNJ-5207852 был отвергнут вследствие того, что он вызывал фосфолипидоз (Bonaventure et al., *Biochem. Pharmacol.* (2007), 73:1084-1096).

Побочные сердечно-сосудистые эффекты, взаимодействие с hERG калиевыми каналами: АВТ-239 (Hancock, *Biochem. Pharmacol.* (2006), 71:1103-1113).

Сильное связывание с белками плазмы: АВТ-239 (Hancock, *Biochem. Pharmacol.* (2006), 71:1103-1113).

Генотоксичность: А-331440 (Hancock et al., *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* (2004), 95:144-152).

Плохие фармакокинетические свойства: JNJ-5207852 (Bonaventure et al., *Biochem. Pharmacol.* (2007), 73:1084-1096). Производные спиро[бензопиран-2,4'-пиперидина] структурно наиболее близки к соединениям по настоящему изобретению, но они имеют намного менее гибкую структуру, страдают низкой пероральной биодоступностью, поэтому их необходимо дополнительно оптимизировать. (Dandu et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2012), 22:2151-2153).

Взаимодействие с ферментом СYP: NNC 38-1202 (Peschke et al., *Bioorg. Med. Chem.* (2004), 12:2603-2616).

Устранение нежелательных свойств у потенциальных обратных агонистов или антагонистов гистаминового H₃ рецептора - нелегкая задача, учитывая что, несмотря на то что несколько обратных агонистов или антагонистов гистаминового H₃ рецептора проходили клинические исследования по различным показаниям, ни один из них так и не был выпущен на рынок. (Kuhne et al., *Expert Opin. Investig. (2011)*, 20:1629-1648).

Потенциальное терапевтическое применение обратных агонистов или антагонистов гистаминового H₃ рецептора включает разнообразные показания, такие как лечение нейродегенеративных заболеваний и когнитивных расстройств.

Существует два основных типа лекарственных средств, применяемых при симптоматическом лечении болезни Альцгеймера, которая относится к нейродегенеративным заболеваниям, одним из которых является применение ингибиторов фермента ацетилхолинэстеразы (такие как донепезил, ривастигмин, галантамин, такрин), в то время как другой представляет собой применение антагониста NMDA рецептора (мемантин). Клинические испытания показали, что комбинированное введение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина не дало улучшенных результатов в сравнении с монотерапией. Эффективность одобренных на настоящий момент лекарственных средств, применяемых в монотерапии, ограничена, они оказывают только слабое воздействие на улучшение когнитивных функций, и этот эффект ограничивается первыми 6-12 месяцами терапии, кроме того, ингибиторы ацетилхолинэстеразы показывают эффективность только для 30-40% пациентов. Распространенными побочными эффектами являются тошнота, рвота, потеря аппетита и учащенная дефекация.

Лечение когнитивной дисфункции, вызванной болезнью Альцгеймера, является важной неудовлетворенной медицинской потребностью; имеется высокая потребность в новых лекарствах (Gerald and Ockert, *Nat. Rev. Drug Discov.* (2013), 12(1):19-20.; Molino et al., (2013), *Scientific World Journal* 2013:925702; McGleenon et al., (1999), *Br. J. Clin. Pharmacol.* 48(4):471-480).

Предпринимались попытки повысить эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы путем совместного введения с лекарственными средствами, имеющими другой механизм действия.

В недавних клинических испытаниях была сделана попытка совместного введения обратных агонистов или антагонистов гистаминового H₃ рецептора с ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Для трех лекарств-кандидатов не наблюдалось улучшения в первичных конечных точках, поэтому их дальнейшая разработка была остановлена (NCT01181310; Cho et al., *Psychopharmacology* (2011), 218(3):513-524; NCT 00420420; Egan et al., *Curr. Alzheimer Res.* (2012), 9(4):481-490; NCT01266525; Kirkesseli et al., *J. Nutr. Health Aging.* (2013), 17(9):804).

Остается фактом отсутствие удовлетворительной монотерапии или комбинированной терапии для лечения болезни Альцгеймера.

Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является синтез структурно новых, химически переменных селективных и подобных лекарству антагонистов и обратных агонистов H₃.

Неожиданно было обнаружено, что синтезированные соединения, содержащие фенокси-пиперидиновое ядро в структуре, связываются с H₃ рецептором с большой силой и селективностью, они представляют собой подобные лекарству соединения, т.е. они имеют приемлемые фармакокинетические характеристики, например обладают хорошей всасываемостью, могут пересекать гематоэнцефалический барьер, не имеют побочных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы, не вызывают фосфолипидоз, не являются генотоксичными и не взаимодействуют с СYP ферментами.

Целый ряд заболеваний можно лечить лигандами гистаминового H₃ рецептора, являющимися антагонистами или обратными агонистами.

Антагонисты гистаминового H₃ рецептора и обратные агонисты по настоящему изобретению, и комбинации этих соединений с ингибиторами ацетилхолинэстеразы могут применяться для лечения когнитивной дисфункции, вызванной нейродегенеративными заболеваниями (такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Пика), или возрастных нарушений обучаемости и психики, или других когнитивных расстройств вследствие общего состояния здоровья (таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD) или болезнь Хантингтона), психических расстройств (таких как шизоаффективные расстройства или шизофрения), нарушений сна (таких как нарколепсия, повышенная сонливость, избыточный дневной сон (EDS)), нарушений пищевого поведения, ожирения, связанных с ожирением метаболи-

ческих нарушений (таких как гиперлипидемия, диабет), головокружения и эпилепсии.

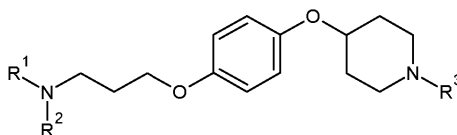
Кроме того, антагонисты гистаминового H_3 рецептора и обратные агонисты по настоящему изобретению, и комбинации этих соединений с ингибиторами ацетилхолинэстеразы могут применяться для лечения тревожных расстройств (таких как общее тревожное расстройство, панический синдром, посттравматическое стрессовое расстройство или социальное тревожное расстройство), расстройств настроения (таких как подавленное настроение, расстройство адаптации с подавленным настроением и тревожностью), нарушений работы центральной нервной системы (таких как возбуждение или депрессия) и других нарушений работы центральной нервной системы (таких как шизофрения).

Кроме того, антагонисты гистаминового H_3 рецептора и обратные агонисты по настоящему изобретению, и комбинации этих соединений с ингибиторами ацетилхолинэстеразы могут применяться для лечения, например, аллергии, заложенности (такой как заложенность носа), гипотензии, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительной боли, других вызванных болью нарушений (таких как невропатическая боль), алкогольной зависимости, синдрома раздраженного кишечника и остеоартрита.

Соединения по настоящему изобретению связываются с H_3 рецептором с большой силой и высокой селективностью (по сравнению с другими гистаминовыми рецепторами, H_1 , H_2 и H_4).

Подробное описание изобретения

Изобретение касается соединений общей формулы (I)



(I)

где R^1 , R^2 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, или C_1 - C_6 алкильную группу, или C_3 - C_7 циклоалкильную группу, или R^1 и R^2 вместе с соседним основным атомом азота формируют 4-10-членную, моно- или бициклическую насыщенную гетероциклическую группу, которая при необходимости содержит один или два атома кислорода и/или атома серы, и указанные гетероциклические группы необязательно замещены одним или двумя атомами галогена, оксогруппой, C_1 - C_6 алкильной группой и их комбинациями;

R^3 представляет собой атом водорода, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)-OR^4$, $-C(=O)-NR^4R^5$ группы, где

R^4 и R^5 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, C_1 - C_6 линейную или разветвленную алкильную группу, или C_3 - C_7 циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_1 - C_4 алкильной группой, и/или их солей, и/или стереоизомеров, и/или диастереоизомеров, и/или гидратов, и/или сольватов, и/или полиморфных модификаций.

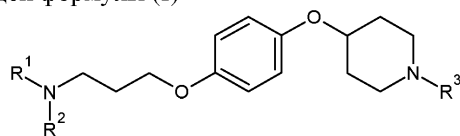
Термин " C_1 - C_6 алкил" при использовании в настоящем тексте относится к разветвленным или линейным алкильным группам, содержащим от одного до шести атомов углерода.

Термин " C_3 - C_7 циклоалкил" при использовании в настоящем тексте относится к карбоциклическим группам, содержащим от трех до семи атомов углерода.

Термин "галоген" при использовании в настоящем тексте, отдельно или как часть другой группы, относится к атомам фтора, хлора, брома и йода. Как органические, так и неорганические кислоты могут использоваться для получения кислотно-аддитивных солей. Подходящие неорганические кислоты включают (но не ограничиваются только ими) хлороводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Репрезентативные примеры одноосновных органических кислот включают (но не ограничиваются только ими) муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту и различные бутановые кислоты (масляные кислоты), валериановую кислоту (пентановую кислоту) и капроновую кислоту (гексановую кислоту). Репрезентативные примеры двухосновных органических кислот включают (но не ограничиваются только ими) щавелевую кислоту, малоновую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту и янтарную кислоту. Могут также применяться другие органические кислоты, такие как гидроксикарбоновые кислоты, например лимонная кислота, винная кислота, или ароматические карбоновые кислоты, например бензойная кислота или салициловая кислота, а также алифатические и ароматические сульфоновые кислоты, например метансульфоновая кислота, нафталинсульфоновая кислота и п-толуолсульфоновая кислота.

Предпочтительной группой кислотно-аддитивных солей являются соли, в которых кислотная компонента сама является фармацевтически приемлемой и не оказывает терапевтического действия в применяемой дозировке, и не оказывает неблагоприятного влияния на действие активного ингредиента. Такие кислотно-аддитивные соли являются фармацевтически приемлемыми кислотно-аддитивными солями. Кислотно-аддитивные соли, не являющиеся фармацевтически приемлемыми кислотно-аддитивными солями, могут давать преимущество при очистке и/или выделении целевых соединений формулы (I) и поэтому также входят в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения общей формулы (I)



(I)

где R^1 , R^2 и R^3 имеют указанные выше значения, могут иметь геометрические изомеры, стереоизомеры и/или диастереомерные формы. Они и их смеси также входят в объем настоящего изобретения.

Предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются такие соединения формулы (I), где R^1 и R^2 вместе с соседним атомом азота формируют 5-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо.

Другими предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются такие соединения формулы (I), где R^1 и R^2 вместе с соседним атомом азота формируют 2-метил-пирролидиновый цикл.

Другими предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются такие соединения формулы (I), где R^1 и R^2 вместе с соседним атомом азота формируют 2-(R)-метилпирролидиновый цикл.

Другими предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются такие соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $-C(=O)R^4$, где R^4 представляет собой C_1 - C_6 линейную или разветвленную алкильную группу, или C_3 - C_7 циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_1 - C_4 алкильной группой.

Предпочтительными соединениями общей формулы (I) по настоящему изобретению являются следующие соединения:

4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир,

1-{3-[4-(пиперидин-4-ил-окси)фенокси]пропил}пиперидина дигидрохлорид,

1-(4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-ил)этанона гидрохлорид,

циклобутил-(4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-ил)метанона гидрохлорид,

(1-метилциклопропил)-(4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-ил)метанона гидрохлорид,

этил-4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-карбоксилата гидрохлорид,

N-этил-4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-карбоксамид,

N-этил-N-метил-4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-карбоксамида гидрохлорид,

4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир,

4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидина дигидрохлорид,

1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона гидрохлорид,

циклобутил-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]метанона гидрохлорид,

(1-метилциклопропил)-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]метанона гидрохлорид,

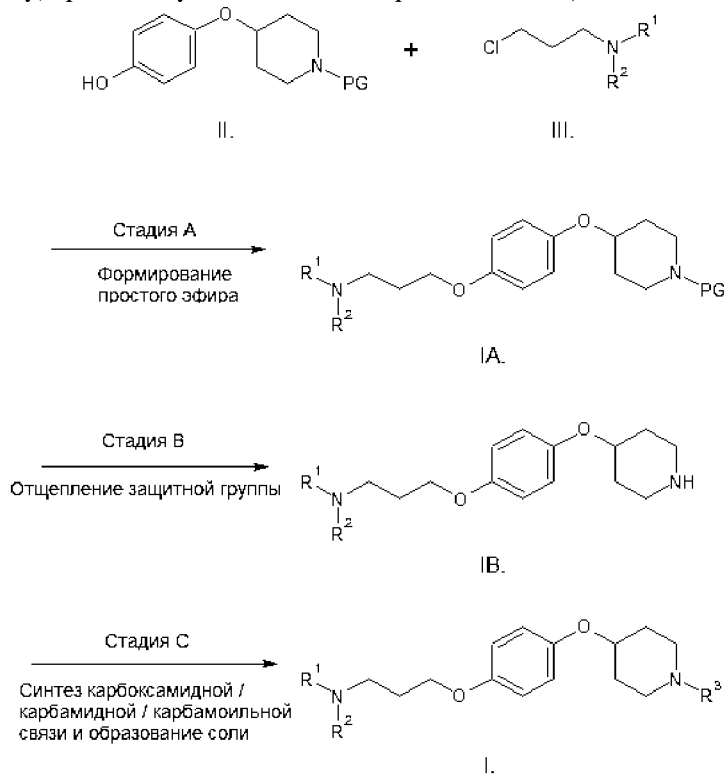
этил-4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-карбоксилата гидрохлорид,

N-этил-4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-карбоксамид,

N-этил-N-метил-4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-карбоксамида гидрохлорид.

Изобретение охватывает также комбинации соединения общей формулы (I) и ингибитора ацетилхолинэстеразы. Комбинации по настоящему изобретению предпочтительно содержат донепезил, галантамин, такрин или ривастигмин в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению можно синтезировать по приведенной ниже реакционной схеме (группы имеют значения, указанные выше для формулы (I), PG представляет собой защитную группу, применяемую для защиты вторичных аминов):



Стадия А.

Интермедиаты формулы (II), предпочтительно соединение, содержащее трет-бутоксикарбонильную защитную группу (Waterson et al., WO 2006/064218 A1 (2006); Example 1 and 7; Ishii et al., EP 1849773 A1 (2007), Example 29), и интермедиаты формулы (III), предпочтительно 1-хлор-3-(1-пиперидинил)пропан (Buchanan et al., Bioorg. Med. Chem. Let. (2011), 21:2394-2399; Sann et al., Tetrahedron (2007), 63:12903-12911) или (2R)-1-(3-хлорпропил)-2-метилпирролидин (Nakamura et al., WO 2010/090347 A1 (2010)) вводят в реакцию в инертном растворителе, предпочтительно в ацетонитриле или N,N-диметилформамиде, в присутствии органического или неорганического основания, предпочтительно K₂CO₃.

Стадия В.

Отщепляют защитную группу от интермедиатов формулы (IA). Предпочтительно используемую трет-бутоксикарбонильную защитную группу отщепляют кислотой, предпочтительно хлороводородом, абсорбированным органическим растворителем. Образование соли: полученные соединения формулы (IB) растворяют в полярном растворителе, добавляют эквимольное количество кислоты и удаляют растворитель упариванием.

Стадия С.

Интермедиаты формулы (IB) можно превратить в алкиламины, карбоксамиды, карбамиды или карбаматы формулы (I) описанными далее способами, и в указанных случаях получают соли:

стадия С1, карбоксамиды:

интермедиаты формулы (IB) вводят в реакцию с подходящей карбоновой кислотой в присутствии каплинг-агента, или с подходящим хлорангидридом карбоновой кислоты в присутствии основания в инертном растворителе;

стадия С2, карбамиды:

интермедиаты формулы (IB) вводят в реакцию с подходящим карбамоил хлоридом в присутствии основания в инертном растворителе;

стадия С3, карбаматы:

интермедиаты формулы (IB) вводят в реакцию с подходящим карбонил хлоридом в присутствии основания в инертном растворителе;

стадия С4, образование соли:

соединения формулы (I), полученные на любой из стадий С1, С2, С3, растворяют в полярном растворителе, добавляют эквимольное количество кислоты и удаляют растворитель упариванием, или отфильтровывают выпавшие в осадок кристаллы.

Настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), и/или его геометрических изомеров, и/или стереоизомеров.

ров, и/или диастереоизомеров, и/или солей, и/или гидратов, и/или сольватов и/или комбинации этих соединений с ингибиторами ацетилхолинэстеразы и одним или больше фармацевтически приемлемым носителем(ями).

Настоящее изобретение предпочтительно касается фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), и/или его геометрических изомеров, и/или стереоизомеров, и/или диастереоизомеров, и/или солей, и/или гидратов, и/или сольватов и/или комбинации этих соединений с ингибиторами ацетилхолинэстеразы и одним или больше фармацевтически приемлемым носителем(ями), для лечения и/или профилактики состояний, требующих модулирования гистаминовых H_3 рецепторов и/или усиленного модулирования холинергической системы.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению наиболее предпочтительно содержат соединения формулы (I), оказывающие эффект антагониста или обратного агониста H_3 рецептора, и/или их геометрические изомеры, и/или стереоизомеры, и/или диастереоизомеры, и/или соли, и/или гидраты, и/или сольваты и/или комбинации этих соединений с ингибиторами ацетилхолинэстеразы.

Настоящее изобретение касается также фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I), и/или его геометрические изомеры, и/или стереоизомеры, и/или диастереоизомеры, и/или соли и/или гидраты и/или сольваты, и/или комбинации этих соединений с ингибиторами ацетилхолинэстеразы, которые обладают эффективностью в лечении и/или профилактике возрастной когнитивной дисфункции, расстройств обучаемости и психики (таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Пика) или других когнитивных расстройств вследствие общего состояния здоровья (таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD) или болезнь Хантингтона), психических расстройств (таких как шизоаффективные расстройства или шизофрения), нарушений сна (таких как нарколепсия, повышенная сонливость, избыточный дневной сон (EDS)), нарушений пищевого поведения, ожирения, связанных с ожирением метаболических нарушений (таких как гиперлипидемия, диабет), головокружения, эпилепсии, тревожных расстройств (таких как общее тревожное расстройство, панический синдром, посттравматическое стрессовое расстройство или социальное тревожное расстройство), расстройств настроения (таких как подавленное настроение, расстройство адаптации с подавленным настроением и тревожностью), нарушений работы центральной нервной системы (таких как возбуждение или депрессия), других нарушений работы центральной нервной системы (таких как шизофрения), аллергии, заложенности (такой как заложенность носа), гипотензии, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительной боли, других вызванных болью нарушений (таких как невропатическая боль), алкогольной зависимости, синдрома раздраженного кишечника и остеоартрита.

Настоящее изобретение касается также применения соединения формулы (I), и/или его геометрических изомеров, и/или стереоизомеров, и/или диастереоизомеров, и/или солей, и/или гидратов, и/или сольватов, и/или комбинации этих соединений с ингибиторами ацетилхолинэстеразы для производства лекарственного средства.

В настоящем изобретении также описано применение соединения формулы (I), и/или его геометрических изомеров, и/или стереоизомеров, и/или диастереоизомеров, и/или солей, и/или гидратов, и/или сольватов и/или комбинации этих соединений с ингибиторами ацетилхолинэстеразы для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики возрастной когнитивной дисфункции, расстройств обучаемости и психики (таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Пика) или других когнитивных расстройств вследствие общего состояния здоровья (таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD) или болезнь Хантингтона), психических расстройств (таких как шизоаффективные расстройства или шизофрения), нарушений сна (таких как нарколепсия, повышенная сонливость, избыточный дневной сон (EDS)), нарушений пищевого поведения, ожирения, связанных с ожирением метаболических нарушений (таких как гиперлипидемия, диабет), головокружения, эпилепсии, тревожных расстройств (таких как общее тревожное расстройство, панический синдром, посттравматическое стрессовое расстройство или социальное тревожное расстройство), расстройств настроения (таких как подавленное настроение, расстройство адаптации с подавленным настроением и тревожностью), нарушений работы центральной нервной системы (таких как возбуждение или депрессия), других нарушений работы центральной нервной системы (таких как шизофрения), аллергии, заложенности (такой как заложенность носа), гипотензии, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительной боли, других вызванных болью нарушений (таких как невропатическая боль), алкогольной зависимости, синдрома раздраженного кишечника и остеоартрита.

В настоящем изобретении также описан способ лечения и/или профилактики состояний, которые требуют модулирования функций гистаминового H_3 рецептора, включающий введение млекопитающему - включая человека - нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы (I) и/или его геометрических изомеров и/или стереоизомеров и/или диастереоизомеров и/или солей и/или гидратов и/или сольватов, в отдельности или в виде фармацевтической композиции.

В настоящем изобретении также описан способ лечения и/или профилактики состояний, которые требуют модулирования функций гистаминового H_3 рецептора, таких как возрастная когнитивная дисфункция, расстройства обучаемости и психики (такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Пика) или другие когнитивные расстройства вследствие общего состояния здоровья (такие как синдром гиперактивно-

сти с дефицитом внимания (ADHD) или болезнь Хантингтона), психические расстройства (такие как шизоаффективные расстройства или шизофрения), нарушения сна (такие как нарколепсия, повышенная сонливость, избыточный дневной сон (EDS)), нарушения пищевого поведения, ожирение, связанные с ожирением метаболические нарушения (такие как гиперлипидемия, диабет), головокружение, эпилепсия, тревожные расстройства (такие как общее тревожное расстройство, панический синдром, посттравматическое стрессовое расстройство или социальное тревожное расстройство), расстройства настроения (такие как подавленное настроение, расстройство адаптации с подавленным настроением и тревожностью), нарушения работы центральной нервной системы (такие как возбуждение или депрессия), другие нарушения работы центральной нервной системы (такие как шизофрения), аллергия, заложенность (такая как заложенность носа), гипотензия, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительная боль, другие вызванные болью нарушения (такие как невропатическая боль), алкогольная зависимость, синдром раздраженного кишечника и остеоартрит, включающий введение пациенту эффективного количества соединенной формулы (I), и/или его геометрических изомеров, и/или стереоизомеров, и/или диастереоизомеров, и/или солей, и/или гидратов, и/или сольватов в отдельности или в виде фармацевтической композиции.

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению, и/или их геометрические изомеры, и/или стереоизомеры, и/или диастереоизомеры, и/или соли, и/или гидраты, и/или сольваты можно вводить любым общеизвестным способом, например перорально, парентерально, буккально, сублингвально, назально, ректально или чрескожно.

Комбинации соединений общей формулы (I) и ингибиторов ацетилхолинэстеразы можно также вводить различными способами и в составе различных дозированных форм. Действующие вещества этих комбинаций можно вводить в состав фармацевтической композиции в комбинации или по отдельности, и композицию можно вводить в виде одной или нескольких доз. Комбинации соединений общей формулы (I) и ингибиторов ацетилхолинэстеразы вводят одновременно или последовательно.

Комбинации по настоящему изобретению предпочтительно содержат донепезил, галантамин, такрин или ривастигмин в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению для перорального введения могут иметь вид жидкой или твердой формы, например вид сиропов, суспензий или эмульсий, таблеток, пленочных таблеток, драже и капсул.

Суспензии или жидкие композиции могут содержать действующее вещество в подходящем жидком носителе, например в водном растворителе, таком как вода, этанол или глицерин, или в неводном растворителе, таком как полиэтиленгликоль или масло. Препарат может также содержать один или несколько суспендирующих агентов, консервантов, ароматизаторов и красителей, или их комбинации.

Композиции в твердой таблеточной форме можно готовить с применением любого подходящего фармацевтического носителя, обычно используемого для приготовления твердых препаратов. Примеры таких носителей включают стеарат магния, крахмал, лактозу, сахарозу, целлюлозу и т.д.

Композиции твердой капсульной форме можно готовить с применением распространенных методик инкапсуляции. Например, pellets, содержащие действующее вещество, можно готовить с использованием стандартных носителей, и затем заполнять ими твердые желатиновые капсулы; альтернативно, дисперсию или суспензию готовят с использованием любого подходящего фармацевтического носителя(носителей), таких как водорастворимые смолы, целлюлозы, силикаты или масла, и полученную дисперсию или суспензию затем помещают в мягкую желатиновую капсулу.

Композиции для парентерального введения можно готовить в форме жидкостей или суспензий, которые содержат, помимо соединений формулы (I) по настоящему изобретению, стерильный водный носитель или парентерально приемлемое масло, например полиэтиленгликоль, поливинилпирролидин, лецитин, арахисовое масло или сезамовое масло. Альтернативно, полученный раствор можно лиофилизовать, и лиофилизат растворять в подходящем растворителе непосредственно перед введением.

Композиции для назального введения можно готовить в форме аэрозолей, капель, гелей и порошков. Соединения по настоящему изобретению для буккального или сублингвального введения можно производить в форме таблеток, квадратных таблеток или пастилок, в которых действующее вещество введено в состав препарата вместе с носителем, таким как сахар и камедь акации, трагакантовая камедь или желатин, глицерин и т.д.

Композиции для ректального введения можно готовить в форме суппозиториев, содержащих обычно применяемый ингредиент суппозиториев, такой как масло какао.

Композиции для чрескожного введения включают мази, гели и пластыри.

Перечисленные выше ингредиенты и различные способы введения являются исключительно иллюстративными. Могут также применяться другие вещества и методики, хорошо известные квалифицированным специалистам в данной области.

Фармацевтически приемлемые соединения формулы (I) по настоящему изобретению, где R^1 и R^2 имеют указанные выше значения, и/или их геометрические изомеры, и/или стереоизомеры, и/или диастереоизомеры, и/или фармацевтически приемлемые соли, и/или гидраты, и/или сольваты могут в норме вводиться в режиме ежедневной дозировки (для взрослого пациента) от 1 до 4 раз в день, в случае всех типов композиций, где каждая единица дозирования может содержать от 0,05 (или предпочтительно

0,005) до 2000 мг соединения формулы (I) из расчета на свободное основание. Соединения по настоящему изобретению подходят для введения в течение периода непрерывной терапии, например в течение недели или больше.

Примеры

Изобретение иллюстрируется приведенными далее неограничивающими примерами.

Структуры всех интермедиатов и конечных продуктов определяли методами ЯМР и масс-спектрометрии.

Пример 1. 4-{4-[3-(Пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

Смесь 4,2 г (14,3 ммоль) трет-бутилового эфира 4-(4-гидроксифенокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты, 3,7 г (18,7 ммоль) N-(3-хлорпропил)пиперидина и 5,9 г (42,9 ммоль) K_2CO_3 в 50 мл N,N-диметилформамида перемешивали при 50°C в атмосфере азота в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры выпавший твердый осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и фильтрат упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с применением 100 г силикагеля и смеси этилацетат:этанол = 9:1 в качестве элюента, получая 3,15 г (53%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1.40 с (9H, H_3 -18, H_3 -18', H_3 -18''); 2.31 ушир (4H, H_2 -2, H_2 -2'); 3.15 т ушир (2H, $H_{акс}$ -14, $H_{акс}$ -14'); 3.91 т (2H, H_2 -7) 4.38 тт (1H, H-12); 6.82 м (2H, H-9, H-9'); 6.89 м (2H, H-10, H-10').

^{13}C -ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): 28.0 (C-18, C-18', C-18''); 40.9 (C-14, C-14'); 54.3 (C-2, C-2'); 66.4 (C-7); 72.8 (C-12); 115.3 (C-9, C-9'); 117.4 (C-10, C-10').

MS: m/z: $[M+H]^+$ = 419.

Пример 2. 1-{3-[4-(Пиперидин-4-ил-окси)фенокси]пропил}пиперидина дигидрохлорид.

К перемешиваемому раствору 2,5 г (6 ммоль) трет-бутилового эфира 4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1 карбоновой кислоты (пример 1) в 20 мл этилацетата добавляли 25 мл этилацетата, содержащего 21% об./об. хлороводорода, поддерживая температуру ниже 10°C. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали и последовательно промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, получая 2,16 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): 2.80 ушир (2H, H_x -2, H_x -2'); 3.03 ддд (2H, H_x -14, H_x -14'); 3.99 т (2H, H_2 -7); 4.51 тт (1H, H-12); 6.88 м (2H, H-9, H-9'); 6.95 м (2H, H-10, H-10'); 9.14 ушир (2H, NH_2^+ -15); 10.50 ушир (1H, NH^+ -1).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): 40.3 (C-14, C14'); 52.0 (C-2, C-2'); 65.5 (C-7); 69.8 (C-12); 115.5 (C-9, C-9'); 117.4 (C-10, C-10'). MS: m/z: M^{*+} = 318.

Пример 3. 1-(4-{4-[3-(Пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-ил)этанона гидрохлорид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 0,39 г (1 ммоль) 1-{3-[4-(пиперидин-4-ил-окси)фенокси]пропил}пиперидина дигидрохлорида (пример 2) в 20 мл дихлорметана добавляли 0,56 мл (4 ммоль) триэтиламина, полученную смесь перемешивали 20 мин и прикапывали 0,11 мл (1,5 ммоль) ацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем промывали 20 мл 8%-ного (об./об.) водного раствора $NaHCO_3$, водную фазу экстрагировали 20 мл дихлорметана и объединенные органические фазы промывали 20 мл воды, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 10 мл этилацетата и добавляли 10 мл этилацетата, содержащего 21% об./об. хлороводорода, выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали, последовательно промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, получая 0,33 г (83%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): 2.01 с (3H, H_3 -17); 3.43 д (2H, $H_{экв}$ -2, $H_{экв}$ -2'); 3.98 т (2H, H_2 -7); 4.46 тт (1H, H-12); 6.87 м (2H, H-9, H-9'); 10.47 ушир (1H, NH^+ -1).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): 21.2 (C-17); 52.1 (C-2, C-2'); 65.4 (C-7); 72.6 (C-12); 115.5 (C-9, C-9').

MS: m/z: M^{*+} = 360.

Пример 4. Циклобутил-(4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-ил)метанона гидрохлорид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 0,39 г (1 ммоль) 1-{3-[4-(пиперидин-4-ил-окси)фенокси]пропил}пиперидина дигидрохлорида (пример 2) в 20 мл дихлорметана добавляли 0,56 мл (4 ммоль) триэтиламина, полученную смесь перемешивали 20 мин и прикапывали 0,17 мл (1,5 ммоль) хлорангидрида циклобутилкарбоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем промывали 20 мл 8%-ного (об./об.) водного раствора $NaHCO_3$, водную фазу экстрагировали 20 мл дихлорметана и объединенные органические фазы промывали 20 мл воды, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 10 мл этилацетата и добавляли 10 мл этилацетата, содержащего 21% об./об. хлороводорода, выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали, последовательно промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, получая 0,28 г (64%)

указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): 1.71 м (2H, H_x -4, H_x -19); 3.34 м (1H, H-17); 3.43 д (2H, $H_{\text{экв}}$ -2, $H_{\text{экв}}$ -2'); 3.98 т (2H, H_2 -7); 4.45 тт (1H, H-12); 6.86 м (2H, H-9, H-9'); 10.32 ушир (1H, NH^+ -1).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): 36.4 (C-17); 52.0 (C-2, C-2'); 65.4 (C-7); 72.6 (C-12); 115.4 (C-9, C-9'); 171.8 (C-16).

MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 401.

Пример 5. (1-Метилциклопропил)-(4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-ил)метанона гидрохлорид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 0,39 г (1 ммоль) 1-{3-[4-(пиперидин-4-илокси)фенокси]пропил}пиперидина дигидрохлорида (пример 2) в 10 мл N,N-диметилформамида добавляли 0,46 мл (3,25 ммоль) триэтиламина, полученную смесь перемешивали 10 мин, затем добавляли 0,48 г (1,25 ммоль) NBTU и 0,13 г (1,25 ммоль) 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем добавляли 15 мл 8%-ного (об./об.) водного раствора NaHCO_3 , полученную смесь экстрагировали 3×8 мл дихлорметана и объединенные органические фазы промывали 10 мл воды, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с применением 15 г силикагеля и смеси этилацетат : этанол = 1:1 в качестве элюента. Очищенную основную форму указанного в заголовке соединения растворяли в 10 мл этилацетата и добавляли 5 мл этилацетата, содержащего 21% об./об. хлороводорода, выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали, последовательно промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, получая 0.23 г (53%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 0.53 м (2H, H_x -18, H_x -18'); 0.78 м (2H, H_y -18, H_y -18'); 1.22 с (3H, H_3 -19); 1.40 м (1H, H_x -4); 2.86 ушир (4H, $H_{\text{экв}}$ -2, $H_{\text{экв}}$ -2'); 3.98 т (2H, H_2 -7); 4.47 тт (1H, H-12); 6.86 м (2H, H-9, H-9'); 10.06 ушир (1H, NH^+ -1).

MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 401.

Пример 6. Этил-4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-карбоксилата гидрохлорид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 0,39 г (1 ммоль) 1-{3-[4-(пиперидин-4-илокси)фенокси]пропил}пиперидина дигидрохлорида (пример 2) в 20 мл дихлорметана добавляли 0,56 мл (4 ммоль) триэтиламина, полученную смесь перемешивали 10 мин и прикапывали 0,14 мл (1,5 ммоль) этилхлорформиата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем промывали 3×20 мл воды, органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 10 мл этилацетата и добавляли 4 мл этилацетата, содержащего 21% об./об. хлороводорода, выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали, последовательно промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, получая 0.34 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1.18 т (3H, H_3 -18); 1.40 м (1H, $H_{\text{акс}}$ -4); 2.88 кв ушир (2H, $H_{\text{акс}}$ -2, $H_{\text{акс}}$ -2'); 3.99 т (2H, H_2 -7); 4.04 кв (2H, H_2 -17); 4.43 тт (1H, H-12); 6.87 м (2H, H-9, H-9'); 10.04 ушир (1H, NH^+ -1). MS: m/z: M^+ = 390.

Пример 7. N-Этил-4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-карбоксамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 0,39 г (1 ммоль) 1-{3-[4-(пиперидин-4-илокси)фенокси]пропил}пиперидина дигидрохлорида (пример 2) в 20 мл дихлорметана добавляли 0,35 мл (2,5 ммоль) триэтиламина, полученную смесь перемешивали 10 мин и прикапывали 0,12 мл (1,5 ммоль) этилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем промывали 3×20 мл воды, органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получая 0.28 г (72%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1.00 т (3H, H_3 -19); 1.37 м (2H, H_2 -4); 2.31 ушир (4H, H_2 -2, H_2 -2'); 3.91 т (2H, H_2 -7); 4.36 тт (1H, H-12); 6.47 т (1H, NH -17); 6.82 м (2H, H-9, H-9').

MS: m/z: M^+ = 389.

Пример 8. N-Этил-N-метил-4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-карбоксамид гидрохлорид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 0,39 г (1 ммоль) 1-{3-[4-(пиперидин-4-илокси)фенокси]пропил}пиперидина дигидрохлорида (пример 2) в 20 мл дихлорметана добавляли 0,35 мл (2,5 ммоль) триэтиламина, полученную смесь перемешивали 10 мин и прикапывали 0,18 г (1,5 ммоль) метил этилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем промывали 3×20 мл воды, органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 15 мл этилацетата и добавляли 8 мл этилацетата, содержащего 21% об./об. хлороводорода, полученную смесь упаривали и полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром, получая 0,34 г (77%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

^1H -ЯМР (800 МГц, ДМСО- d_6): 1.05 т (3H, H_3 -19); 1.37 м (2H, H_2 -4); 2.72 с (3H, H_3 -17); 2.87 кв ушир (2H, $H_{\text{акс}}$ -2, $H_{\text{акс}}$ -2'); 3.10 кв (2H, H_2 -18); 3.98 т (2H, H_2 -7); 4.39 тт (1H, H-12); 6.86 м (2H, H-9, H-9').

MS: m/z: M^+ = 403.

Пример 9. 4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

Смесь 4,3 г (14,7 ммоль) трет-бутилового эфира 4-(4-гидроксифеноксипиперидин-1-карбоновой кислоты, 3,1 г (19,1 ммоль) (2R)-1-(3-хлорпропил)-2-метилпирролидина, 5,3 г (38,2 ммоль) K_2CO_3 и 50 мл N,N-диметилформамида перемешивали в атмосфере азота в течение 16 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший твердый осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и фильтрат упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с применением 100 г силикагеля и смеси этилацетат:этанол = 4:1 в качестве элюента, получая 2,4 г (39%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 0.99 д (3H, H_3-6); 1.40 с (9H, H_3-20 , H_3-20' , H_3-20''); 2.24 секстет (1H, $H-5$); 3.93 т (2H, H_2-9); 4.38 тт (1H, $H-14$); 6.83 м (2H, $H-11$, $H-11'$).

MS: m/z: M^{*+} = 418.

Пример 10. 4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидина дигидрохлорид.

К перемешиваемому раствору 2,3 г (5,5 ммоль) трет-бутилового эфира 4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-карбоновой кислоты (пример 9) в 20 мл этилацетата добавляли 25 мл этилацетата, содержащего 21% об./об. хлороводорода, поддерживая температуру ниже 10°C. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали и последовательно промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, получая 1,76 г (82%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 1.36 ушир (3H, H_3-6); 1.92 м (2H, H_2-3); 4.01 т (2H, H_2-9); 4.51 тт (1H, $H-14$); 6.89 м (2H, $H-11$, $H-11'$); 9.12 ушир (2H, NH_2^+-17); 10.52 ушир (1H, NH^+-1).

MS: m/z: M^{*+} = 318.

Пример 11. 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-Метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил]этанона гидрохлорид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 0,39 г (1 ммоль) 4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидина дигидрохлорида (пример 10) в 20 мл дихлорметана добавляли 0,56 мл (4 ммоль) триэтиламина, полученную смесь перемешивали 20 мин и прикапывали 0,11 мл (1,5 ммоль) ацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем промывали 20 мл 8%-ного (об./об.) водного раствора $NaHCO_3$, водную фазу экстрагировали 3×10 мл дихлорметана и объединенные органические фазы промывали 20 мл воды, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 10 мл этилацетата и добавляли 5 мл этилацетата, содержащего 21% об./об. хлороводорода, выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали, последовательно промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, получая 0,37 г (82%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 1.39 д (3H, H_3-6); 2.01 с (3H, H_3-19); 4.01 т (2H, H_2-9); 4.46 тт (1H, $H-14$); 6.87 м (2H, $H-11$, $H-11'$); 10.37 ушир (1H, NH^+-1).

MS: m/z: $[M+H]^+$ = 361.

Пример 12. Циклобутил-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил]метанона гидрохлорид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 0,39 г (1 ммоль) 4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидина дигидрохлорида (пример 10) в 20 мл дихлорметана добавляли 0,56 мл (4 ммоль) триэтиламина, полученную смесь перемешивали 20 мин и прикапывали 0,17 мл (1,5 ммоль) хлорангидрида циклобутилкарбоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем промывали 20 мл 8%-ного (об./об.) водного раствора $NaHCO_3$, водную фазу экстрагировали 3×10 мл дихлорметана и объединенные органические фазы промывали 20 мл воды, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 10 мл этилацетата и добавляли 5 мл этилацетата, содержащего 21% об./об. хлороводорода, выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали, последовательно промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, получая 0,17 г (39%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 1.36 ушир (3H, H_3-6); 1.73 м (1H, H_x-21); 2.09 м (2H, H_x-20 , H_x-20'); 4.00 т (2H, H_2-9); 4.45 тт (1H, $H-14$); 6.87 м (2H, $H-11$, $H-11'$); 10.06 ушир (1H, NH^+-1).

MS: m/z: M^{*+} = 400.

Пример 13. (1-Метилциклопропил)-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил]метанона гидрохлорид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 0,39 г (1 ммоль) 4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидина дигидрохлорида (пример 10) в 10 мл N,N-диметилформамида добавляли 0,46 мл (3,25 ммоль) триэтиламина, полученную смесь перемешивали 10 мин, затем добавляли 0,48 г (1,25 ммоль) HBTU и 0,13 г (1,25 ммоль) 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем добавляли 20 мл 8%-ного (об./об.) водного раствора $NaHCO_3$, полученную смесь экстрагировали 3×10 мл дихлорметана и объединенные орга-

нические фазы промывали 10 мл воды, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с применением 15 г силикагеля и смеси этилацетат : этанол = 1:1 в качестве элюента. Очищенную основную форму указанного в заголовке соединения растворяли в 10 мл этилацетата и добавляли 5 мл этилацетата, содержащего 21% об./об. хлороводорода, выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали, последовательно промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, получая 0,15 г (34%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 0.53 м (2H, H_x -20, H_x -20'); 0.79 м (2H, H_y -20, H_y -20'); 1.22 с (3H, H_3 -21); 1.37 ушир (3H, H_3 -6); 4.00 т (2H, H_2 -9); 4.47 тт (1H, H -14); 6.88 м (2H, H -11, H -11'); 10.43 ушир (1H, NH^+ -1).

MS: m/z: $\text{M}^{*+} = 400$.

Пример 14. Этил-4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-карбоксилата гидрохлорид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 0,39 г (1 ммоль) 4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидина дигидрохлорида (пример 10) в 20 мл дихлорметана добавляли 0,56 мл (4 ммоль) триэтиламина, полученную смесь перемешивали 10 мин и прикапывали 0,14 мл (1,5 ммоль) этилхлорформата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем промывали 3×20 мл воды, органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 10 мл этилацетата и добавляли 4 мл этилацетата, содержащего 21% об./об. хлороводорода, выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали, последовательно промывали этилацетатом и диэтиловым эфиром, получая 0,32 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 1.18 т (3H, H_3 -20); 1.38 д (3H, H_3 -6); 4.01 м (2H, H_2 -9); 4.04 кв (2H, H_2 -19); 4.43 тт (1H, H -14); 6.88 м (2H, H -11, H -11'); 9.98 ушир/10.43 ушир (1H, NH^+ -1).

MS: m/z: $\text{M}^{*+} = 390$.

Пример 15. N-Этил-4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-карбоксамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 0,39 г (1 ммоль) 4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидина дигидрохлорида (пример 10) в 20 мл дихлорметана добавляли 0,35 мл (2,5 ммоль) триэтиламина, полученную смесь перемешивали 10 мин и прикапывали 0,12 мл (1,5 ммоль) этилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем промывали 3×20 мл воды, органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром, получая 0,27 г (69%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 0.99 д (3H, H_3 -6); 1.00 т (3H, H_3 -21); 2.23 секстет (1H, H -5); 3.03 м (2H, H_2 -20); 3.93 т (2H, H_2 -9); 4.36 тт (1H, H -14); 6.46 т (1H, NH -19); 6.83 м (2H, H -11, H -11').

MS: m/z: $\text{M}^{*+} = 389$.

Пример 16. N-Этил-N-метил-4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-карбоксамид гидрохлорид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 0,39 г (1 ммоль) 4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидина дигидрохлорида (пример 10) в 20 мл дихлорметана добавляли 0,35 мл (2,5 ммоль) триэтиламина, полученную смесь перемешивали 10 мин и прикапывали 0,18 мл (1,5 ммоль) метилэтилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем промывали 3×20 мл воды, органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 10 мл этилацетата и добавляли 4 мл этилацетата, содержащего 21% об./об. хлороводорода, полученную смесь упаривали и полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром, получая 0,28 г (64%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 1.06 т (3H, H_3 -21); 1.37 д (3H, H_3 -6); 2.73 с (3H, H_3 -22); 4.01 т (2H, H_2 -9); 3.11 кв (2H, H_2 -20); 4.39 тт (1H, H -14); 6.88 м (2H, H -11, H -11'); 9.60 ушир (1H, NH^+ -1).

MS: m/z: $\text{M}^{*+} = 403$.

Пример 17. Оценка антагонистов гистаминового H_3 рецептора.

In vitro средство соединений по настоящему изобретению к крысиным гистаминовым H_3 рецепторам можно определить по следующей методике.

Приготовление мембран.

Мембраны с крысиным гистаминовым H_3 рецептором готовили как описано ранее в работе Witte et al. (British Journal of Pharmacol. 1-14, 2006). Самцов крыс линии Спраг-Дуули обезглавливали извлекали мозг и отделяли кору головного мозга. Полученные ткани гомогенизировали в Tris-EDTA буфере (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 5 mM EDTA, 2 мкг/мл аprotинин, 1 mM безамидин, 2 мкг/мл леупептин, 1 мкг/мл пепстатин) в блендерном гомогенизаторе (Ultra-Turrax). Гомогенат центрифугировали при 40000g 20 мин при 4°C. Мембранные пеллеты далее очищали, повторяя описанные выше стадии гомогенизации и центрифугирования. Финальные препараты мембран получали, заново гомогенизируя пеллеты в соотношении 1:10 в Tris-EDTA буфере (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 5 mM EDTA). Полученный таким образом препа-

рат мембран делили на аликвоты, быстро замораживали и хранили при -80°C до момента использования. Содержание белка определяли по методу Лоури, используя в качестве стандарта альбумин бычьей сыворотки (BSA).

Анализ связывания *in vitro*.

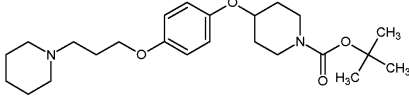
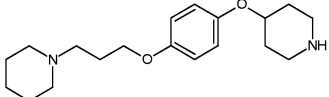
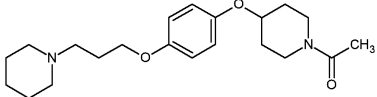
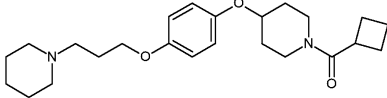
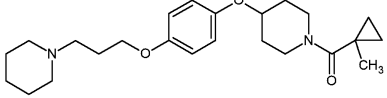
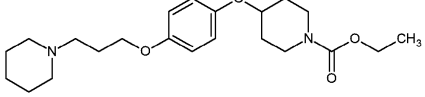
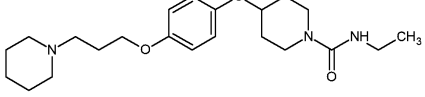
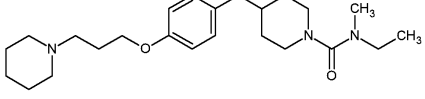
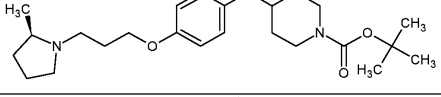
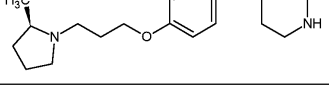
Тесты связывания с рецепторами проводили по меньшей мере в 5 концентрациях, по два параллельных образца для каждой концентрации, по меньшей мере в двух независимых экспериментах с использованием буферного раствора для оценки связывания (50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 5 мМ MgCl₂), мембран с крысиным H₃ (140 мкг белка/пробирка) и N- α -[метил-³H]метилгистамина дигидрохлорида (1 нМ) в качестве радиоактивно меченого лиганда. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ тиоперамида. Образцы инкубировали в конечном объеме 0,50 мл в течение 30 мин при 25 $^{\circ}\text{C}$. Реакции связывания завершали посредством быстрого фильтрования через UniFilter[®] GF/B[™] стеклянные фильтры, предварительно замоченные по меньшей мере на 2 ч в 0,5% полиэтиленимине (PEI). Фильтрационные планшеты промывали девять раз по 0,5 мл ледяного промывного буфера (50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 5 мМ MgCl₂, 10 мкг/мл сапонин). Фильтрационные планшеты сушили при 50 $^{\circ}\text{C}$ 45 мин и добавляли 40 мкл сцинтилляционного коктейля Microscint20 (Packard) в каждую лунку. Значения радиоактивности на планшете определяли на сцинтилляционном счетчике TopCount (Packard).

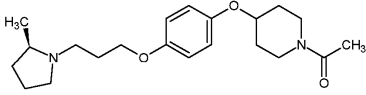
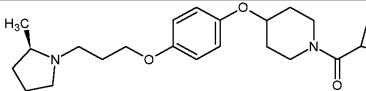
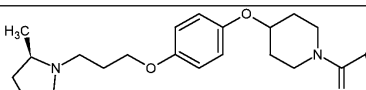
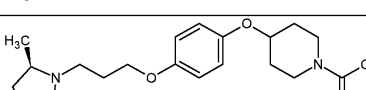
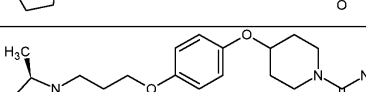
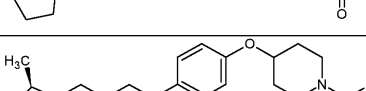
Анализ данных.

Замещение лигандов соединениями по настоящему изобретению оценивали в ходе по меньшей мере двух параллельных экспериментов. Специфическое связывание с радиоактивно-меченым лигандом определяли как разницу между общим связыванием и неспецифическим связыванием, измеренным в присутствии избытка немеченого лиганда или испытуемых соединений использованных для специфического замещения радиоактивно-меченого лиганда. Результаты выражали в виде процента ингибирования специфического связывания, полученного в присутствии испытуемого соединения. Значения IC₅₀ вычисляли из кривых концентрация-замещение методом сигмоидальной подгонки с применением программы GraphPad Prism Software 4.0. Константы ингибирования (значения IQ) вычисляли по уравнению Ченга-Прусоффа (Cheng Y.C. and Prusoff W.H. (1973), *Biochem. Pharmacol.* 22:3099-3108).

Значения K_i .

Сродство соединений по настоящему изобретению к крысиным H_3 рецепторам проиллюстрировано в приведенной таблице.

Пример	Структура	$rH_3 K_i$
1		+
2		+
3		++
4		+
5		++
6		+
7		+
8		+
9		+
10		++

11		+
12		++
13		++
14		++
15		++
16		++

++ означает $K_i < 10$ нМ;

+ означает $K_i < 10-50$ нМ.

Пример 18 а-ф. Приготовление фармацевтических композиций.

а) Таблетки.

0,01-50% об./об. действующего вещества формулы (I), 15-50% об./об. лактозы, 15-50% об./об. картофельного крахмала, 5-15% об./об. поливинилпирролидона, 1-5% об./об. талька, 0,01-3% об./об. стеарата магния, 1-3% об./об. коллоидного диоксида кремния и 2-7% об./об. ультра-амилопектина смешивали, затем гранулировали методом влажной грануляции и прессовали в таблетки.

б) Драже, покрытые оболочкой таблетки.

Таблетки, изготовленные согласно описанному выше способу, покрывали слоем, состоящим из пленки, растворимой в кишечнике или желудке или сахара и талька. Драже полировали смесью пчелиного воска и карнаубского воска.

с) Капсулы.

0,01-50% об./об. действующего вещества формулы (I), 1-5% об./об. лаурилсульфата натрия, 15-50% об./об. крахмала, 15-50% об./об. лактозы, 1-3% об./об. коллоидного диоксида кремния и 0,01-3% об./об. стеарата магния тщательно перемешивали, полученную смесь пропускали через сито и заполняли ею твердые желатиновые капсулы.

д) Суспензии.

Ингредиенты: 0,01-15% об./об. действующего вещества формулы (I), 0,1-2% об./об. гидроксида натрия, 0,1-3% об./об. лимонной кислоты, 0,05-0,2% об./об. нипагина (натрия метил 4-гидроксibenзоата), 0,005-0,02% об./об. нипазола, 0,01-0,5% об./об. карбопола (полиакриловой кислоты), 0,1-5% об./об. 96%-ного этанола, 0,1-1% об./об. ароматизатора, 20-70% об./об. сорбита (70%-ного водного раствора) и 30-50% об./об. дистиллированной воды.

В раствор нипагина и лимонной кислоты в 20 мл дистиллированной воды добавляли небольшими порциями карбопол при интенсивном перемешивании и полученный раствор оставляли стоять на 10-12 ч. Затем при перемешивании добавляли гидроксид натрия в 1 мл дистиллированной воды, водный раствор сорбита и в конце - этанольный раствор ежевичного ароматизатора. В полученный носитель добавляли действующее вещество небольшими порциями и суспендировали погружным гомогенизатором. В конце полученную суспензию доводили до конечного объема дистиллированной водой и сироп-суспензию пропускали через коллоидную мельницу.

е) Суппозитории.

Для каждого суппозитория смешивали 0,01-15% об./об. действующего вещества формулы (I) и 1-20% об./об. лактозы, затем плавляли 50-95% об./об. свиного жира на каждый суппозиторий (например, Witepsol 4), охлаждали до 35°C, вмешивали смесь действующего вещества и лактозы в гомогенизаторе. Полученную смесь заливали в охлажденные формы. ф) Композиции лиофилизованного порошка в ампулах 5%-ный раствор маннита или лактозы готовили с бидистиллированной водой для инъекций и полученный раствор фильтровали, получая стерильный раствор. 0,01-5%-ный раствор действующего вещества формулы (I) готовили с бидистиллированной водой для инъекций и полученный раствор фильтровали, получая стерильный раствор. Два полученных раствора смешивали в асептических условиях, заполняли в ампулы по 1 мл, содержимое ампул лиофилизовали и ампулы запаивали в атмосфере азота. Содержи-

мое ампул растворяли в стерильной воде или 0,9%-ном (физиологическом) стерильном водном растворе хлорида натрия перед введением.

Объем настоящего изобретения не ограничивается описанными в настоящем тексте частными вариантами осуществления, поскольку приведенные варианты осуществления служат для иллюстрации некоторых аспектов настоящего изобретения. Любые эквивалентные варианты осуществления входят в объем настоящего изобретения. Действительно, различные модификации настоящего изобретения, в дополнение к приведенным и описанным в настоящем тексте, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области из приведенного выше описания. Такие модификации также входят в объем настоящего изобретения.

Пример 19. Тестирование одновременно вводимых антагонистов гистаминового H₃ рецептора и ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Префронтальная кора и гиппокамп - два участка головного мозга играющие важные роли в когнитивных процессах. Гистамин (HA) и ацетилхолин (ACh) являются трансмиссерами, играющими важные роли в мыслительном процессе. Гипофункция центральной холинергической и гистаминергической систем рассматривается как одна из патогенных причин когнитивных расстройств, характеризующих деменцию. Изменения внеклеточных концентраций HA и ACh исследовали после моно-лечения и совместного лечения антагонистами гистаминового H₃ рецептора и ингибиторами ацетилхолинэстеразы (AChEIs) в префронтальной коре и гиппокампе пребывающих в сознании, свободно передвигающихся самцов крыс Вистара (4-6 животных в группе) методом церебрального микродиализа.

Микродиализные зонды имплантировали в префронтальную кору головного мозга (MPFC) и гиппокамп (НС) и вводили искусственную не содержащую AChEI спинномозговую жидкость (aCSF).

Соединения, исследовавшиеся в данном тесте, вводили в 1%-ном растворе гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и 5%-ном растворе полиоксиэтилен(8)-сорбитан-моноолеата (Tween 80) в желудок через хирургически имплантированный катетер.

Отбирали пробы с интервалами 30 мин и отслеживали изменения внеклеточной концентрации ACh и гистамина HA с течением времени методом высокочувствительной и селективной жидкостной хроматографии в связке с масс/масс спектрометрией (LC-MS/MS).

Концентрации нейротрансмиттера выражали в процентах изменения относительно базового уровня, определенного до введения лекарственных средств и эффект оценивали по площади над базовыми линиями (ПНБЛ).

Статистическую обработку результатов проводили методом дисперсионного анализа/апостериорного критерия Дункана.

Результаты.

Введение антагониста H₃ приводило к отчетливому росту внеклеточной концентрации HA в MPFC и НС, но давало только небольшое усиление выработки ACh. С другой стороны, однозначный рост внеклеточной концентрации ACh в обоих участках наблюдался после ингибиторов AChE. Этот результат хорошо согласуется с опубликованными данными по AChEI (Cerbai et al., Eur. J. Pharmacol. (2007), 572:142-150; Scali et al., J. Neural Transm. (2002), 109(7-8):1067-80; Kosasa et al., Jpn. J. Pharmacol. (1999), 81:216-222).

Однократное введение соединения 11 в дозировках 0,5 и 1 мг/кг давало быстрый и выраженный рост внеклеточной концентрации HA в обоих участках. (фиг. 1). Не наблюдалось заметных изменений концентрации ACh после обеих дозровок. (фиг. 2).

Неожиданно вызванное ингибиторами AChE увеличение концентрации ACh значительно усиливалось H₃ антагонистами, при сохранении их позитивного действия на концентрации HA. Это явление было обнаружено как в префронтальной коре, так и в гиппокампе.

Например, однозначный и сверхаддитивный ответ наблюдался в обоих участках после одновременного введения донепезила, прототипа AChEI и соединения 11. Одновременное введение 0,5 мг/кг донепезила и 0,5 мг/кг соединения 11 или 1 мг/кг соединения 11 давало сверхаддитивный рост внеклеточной концентрации ACh как в MPFC, так и в НС. Такой потенцирующий эффект был более выражен при дозировке соединения 11, равной 0,5 мг/кг (фиг. 2), в то время как высвобождение HA, вызываемое соединением 11, не изменялось под воздействием донепезила (данные не показаны).

Поскольку не существует фармакокинетического взаимодействия между двумя указанными соединениями (т.е. концентрации донепезила и соединения 11 в плазме и мозге не изменяются после моно-введения или одновременного введения), наблюдаемое усиление роста концентрации ACh является неожиданным и приписывается благоприятному фармакодинамическому совпадению ингибирования AChE и антагонизма к H₃ рецептору.

Полученные результаты показывают, что соединения, демонстрирующие антагонизм к H₃ рецептору, могут оказывать полезное и эффективное действие, состоящее в усилении когнитивных функций и представлять собой вариант лечения деменции различного происхождения, в отдельности (значительное увеличение концентрации HA и небольшой рост концентрации ACh) или в комбинации с AChEI в качестве "дополнительной" терапии (сверхаддитивный ACh ответ и значительный HA ответ).

Список литературы

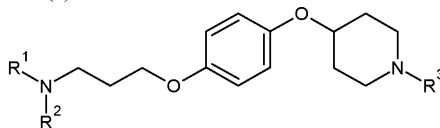
1. Barchuk WT, Salapatek AM, Ge T, D'Angelo P, and Liu X.: A proof-of-concept study of the effect of a novel H₃ receptor antagonist in allergen-induced nasal congestion, *J Allergy Clin. Immunol.* 132:838-846, 2013.
2. Berlin M, Boyce CW and de Lera Ruiz: Histamine H₃ receptor as drug target discovery. *J. Med. Chem.* 54:26-53, 2011.
3. Brioni JD, Esbenshade TA, Garrison TR, Bitner SR and Cowart MD. Discovery of histamine H₃ antagonists for the treatment of cognitive disorders and Alzheimer's disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 336:38-46, 2011.
4. Browman KE, Zhang M, Fox GB and Rueter L. Schizophrenia *in*: The third histamine receptor. pp. 329-353. *Ed. D. Vohora, CRC Press, 2009.*
5. Chazot PL and Shenton FC: Other central nervous system disease and disorders. *In*: The third histamine receptor. pp. 355-369. *Ed. D. Vohora, CRC Press, 2009.*
6. Esbenshade TA, Fox GA and Cowart MD. Histamine H₃ receptor antagonists. Preclinical promise for treating obesity and cognitive disorders. *Molecular Interventions*, 6:77-88, 2006.
7. Esbenshade TA, Browman KE, Bitner RS, Strakhova M, Cowart MD and Brioni JD. The histamine H₃ receptor: an attractive target for the treatment of cognitive disorders. *Brit. J. Pharmacol.* 154:1166-1181, 2006.
8. Esbenshade TA, Browman KE, Miller TR, Krueger KM et al.: Pharmacological properties and procognitive effects of ABT-288, a potent and selective histamine H₃ receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 343:233-245, 2012.
9. Esbenshade TA, Brune ME, and Strakhova. Obesity. *In*: The third histamine receptor. pp. 277-307. *Ed. D. Vohora, CRC Press, 2009.*
10. Fox GB, Pan JB, Esbenshade TA. et al.: Differential effects of H₃ receptor ligands in a new mouse dipsogenia model. *Pharmacol. Biochem Behav.* 72:741-750, 2002.
11. Galici R, Boggs JD, Aluisio L. et al.: JNJ-10181457, a selective non-imidazole histamine H₃ receptor antagonist normalizes acetylcholine neurotransmission and has efficacy in translational rat model of cognition. *Neuropharmacology.* 56(8):1131-1137., 2009.
12. Gao Z, Hurst WJ, Czechtizky W, Hall D et al.: Identification and profiling of 3,5-dimethyl-isoxazole-4-carboxylic acid [2-methyl-4-((2S,3'S)-2-methyl-[1,3']bipyrrolidinyl-1'-yl) phenyl] amide as histamine H(3) receptor antagonist for the treatment of depression. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23:6269-6273.
13. Hancock AA, Bennani YL, Bush EN, Esbenshade TA et al. Antiobesity effects of A-331440, a novel non-imidazole histamine H₃ receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.* 487:183-197, 2004.

14. Hough LB and Rice FL. H₃ receptors and pain modulation: Peripheral, spinal and brain interactions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 336:30-37, 2011.
15. Lazevska D and Kiec-Kononowicz. Recent advances in histamine H₃ receptor antagonists/inverse agonists. *Expert Opinion Therapeutic Patents.* 20:1147-1169, 2010.
16. Leurs R, Bakker RA, Timmerman H and de Esch IP. The histamine H₃ receptor: from gene cloning to H₃ receptor drugs. *Nature Reviews/Drug Discovery.* 4:107-120, 2005.
17. Lin JS, Sergeeva OA and Haas HL. Histamine H₃ receptors and sleep-wake regulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 336:17-23, 2011.
18. Medhurst AD, Atkins AR, Beresford IJ, Brackenborough K. et al. GSK189254, a novel H₃ receptor antagonist that binds to histamine H₃ receptors in Alzheimer's disease brain and improves cognitive performance in preclinical models. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 321:1032-1045, 2007.
19. Medhurst SJ, Collins SD, Billinton A, Bingham S, et al.: Novel histamine H₃ receptor antagonist GSK189254 and GSK334429 are efficacious in surgically induced and virally-induced rat models of neuropathic pain. *Pain*, 138:61-69, 2008.
20. Mira E, Guiddetti G, Ghilardi L, Fattori et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vestibular vertigo. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 260:73-77, 2003.
21. Morisset S, Rolueau A, Ligneau X, et al.: High constitutive activity of native H₃ receptors regulates histamine neurons in brain. *Nature*, 408:860-864, 2000.
22. Nuutinen S, Lintunen M, Vanhanen J et al.: Evidence for the role of histamine H₃ receptor in alcohol consumption and alcohol reward in mice. *Neuropsychopharmacol.* 36:2030-2040, 2011.
23. Panula P and Nuutinen S. Histamine and H₃ receptor in alcohol-related behaviors. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 336:9-11, 2011.
24. Passani MB, Blandina P, Browman K and Fox GB. Cognitive functions, attention-deficit hyperactive disorders, and Alzheimer's disease. *In: The third histamine receptor.* pp. 213-231. *Ed. D. Vohora, CRC Press, 2009.*
25. Passani MB, Blandina P and Torrealba F. The histamine H₃ receptor and eating behavior. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 336:24-29, 2011.
26. Parmentier R, Anaclet C, Guhenec C, Brousseau E. et al. The brain H₃-receptor as novel therapeutic target for vigilance and sleep wake disorders. *Biochem. Pharmacol.* 73:1157-1171, 2007.
27. Rouleau A, Ligneau X, Tardive-Lacombe J et al. Histamine H₃-receptor-mediated [³⁵S]GTPγS binding: evidence for constitutive activity of the recombinant and native rat and human H₃ receptors. *Brit. J. Pharmacol.* 135:383-392, 2002.

28. Schwartz JC. Third histamine receptor: From discovery to clinics. long-lasting love story at INSERM and Bioprojet. *In* The third histamine receptor. pp. 13-31. *Ed.* D. Vohora, CRC Press, 2009.
29. Schwartz JC, Morisset S, Rouleau A, et al.: Therapeutic applications of constitutive activity of receptors: the example of the histamine H₃ receptor. *J. Neural Transm. Suppl.* 64:1-16, 2003.
30. Schwartz JC: The histamine H₃ receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Brit. J. Pharmacol.* 163:713-721, 2011.
31. Schwartz JC. Third histamine receptor: From discovery to clinics. long-lasting love story at INSERM and Bioprojet. *In*: The third histamine receptor. pp. 13-31. *Ed.* D. Vohora, CRC Press, 2009.
32. Shelton JE, Lovenberg TW, and Dugovich. Sleep disorders. *In*: The third histamine receptor. pp. 241-275. *Ed.* D. Vohora, CRC Press, 2009.
33. Stokes JR, Romero FA, Allan RJ, Phillips PG et al.: The effects of and H₃ receptor antagonist (PF-03654746) with fexofenadien on reducing allergic rhinitis symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129:409-412, 2012.
34. Tighilet B, Trottier S, Mourre C, Chotard C, Lacour M.: Betahistine dihydrochloride interaction with the histaminergic system in the cat.: neurochemical and molecular mechanism. *Eur. J. Pharmacol.* 446:63-73, 2002.
35. Versteeg H.H., Nijhuis E, van den Brink GJ, и др.: A new phosphospecific cell-based ELISA for p42/p44 mitogen-activated protein kinase (MAPK), p38 MAPK, protein kinase B and cAMP-response-element-binding protein. *Biochem.J.* 350: 717-722, 2000.
36. Vohora D, Pal SN and Pillai KK: Histamine and selective H₃-receptor ligands: a possible role in the mechanism and management of epilepsy. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 68:735-741, 2001.
37. Vohora D and Pillai KK. Epilepsy. *In*: The third histamine receptor. pp. 13-31. *Ed.* D. Vohora, CRC Press, 2009.
38. Witkin JM and Nelson DL. Selective histamine H₃ receptor antagonists for the treatment of cognitive deficiencies and other disorders of the central nervous system. *Pharmacol. & Therapeutics.* 103:1-20, 2004.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения общей формулы (I)



(I)

где R¹ и R² вместе с соседним основным атомом азота формируют 4-10-членную моноциклическую насыщенную гетероциклическую группу, которая необязательно замещена C₁-C₆алкильной группой;

R³ представляет собой атом водорода, -C(=O)R⁴, -C(=O)-OR⁴ или -C(=O)-NR⁴R⁵ группу,

R⁴ и R⁵ независимо друг от друга представляют собой атом водорода, C₁-C₆линейную или разветвленную алкильную группу или C₃-C₇циклоалкильную группу, необязательно замещенную C₁-C₄алкильной группой,

и/или их фармацевтически приемлемые соли, и/или стереоизомеры, и/или диастереоизомеры.

2. Соединения общей формулы (I) по п.1, где R¹ и R² вместе с соседним атомом азота формируют необязательно замещенную 5-членную гетероциклическую группу.

3. Соединения общей формулы (I) по п.1, где R¹ и R² вместе с соседним атомом азота формируют 2-метилпирролидиновый цикл.

4. Соединения общей формулы (I) по п.1, где R¹ и R² вместе с соседним атомом азота формируют 2-

(R)-метилпирролидиновый цикл.

5. Соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-4, где R^3 представляет собой $-C(=O)R^4$, где R^4 представляет собой C_1-C_6 линейную или разветвленную алкильную группу или C_3-C_7 циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_1-C_4 алкильной группой.

6. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир,

1-{3-[4-(пиперидин-4-ил-окси)фенокси]пропил}пиперидина дигидрохлорид,

1-(4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-ил)этанона гидрохлорид,

циклобутил-(4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-ил)метанона гидрохлорид,

(1-метилциклопропил)-(4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-ил)метанона гидрохлорид,

этил-4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-карбоксилата гидрохлорид,

N-этил-4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-карбоксамид,

N-этил-N-метил-4-{4-[3-(пиперидин-1-ил)пропокси]фенокси}пиперидин-1-карбоксамида гидрохлорид,

4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир,

4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидина дигидрохлорид,

1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этанона гидрохлорид,

циклобутил-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]метанона

гидрохлорид,

(1-метилциклопропил)-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]метанона гидрохлорид,

этил-4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-карбоксилата гидрохлорид,

N-этил-4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-карбоксамид,

N-этил-N-метил-4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-карбоксамида гидрохлорид.

7. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики состояний, опосредуемых гистаминовым H_3 рецептором, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) по любому из пп.1-6, и/или его стереоизомеров, и/или диастереоизомеров, и/или фармацевтически приемлемых солей в качестве действующего вещества и одно или больше фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся наличием соединения общей формулы (I), имеющего свойства антагониста или обратного агониста гистаминового H_3 рецептора.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.7, 8 для лечения и/или профилактики когнитивных дисфункций, связанных с нейродегенеративными заболеваниями (такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Пика) или возрастных нарушений обучаемости и психики или других когнитивных расстройств вследствие общего состояния здоровья (таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD) или болезнь Хантингтона), психических расстройств (таких как шизоаффективные расстройства или шизофрения), нарушений сна (таких как нарколепсия, повышенная сонливость, избыточный дневной сон (EDS)), нарушений пищевого поведения, ожирения, связанных с ожирением метаболических нарушений (таких как гиперлипидемия, диабет), головокружения, эпилепсии, тревожных расстройств (таких как общее тревожное расстройство, панический синдром, посттравматическое стрессовое расстройство или социальное тревожное расстройство), расстройств настроения (таких как подавленное настроение, расстройство адаптации с подавленным настроением и тревожностью), нарушений работы центральной нервной системы (таких как возбуждение или депрессия), других нарушений работы центральной нервной системы (таких как шизофрения), аллергии, заложенности (такой как заложенность носа), гипотензии, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительной боли, других вызванных болью нарушений (таких как невропатическая боль), алкогольной зависимости, синдрома раздраженного кишечника и остеоартрита.

10. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-6, и/или его стереоизомеров, и/или диастереоизомеров, и/или фармацевтически приемлемых солей для приготовления фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики состояний, опосредуемых гистаминовым H_3 рецептором.

11. Применение по п.10, при котором фармацевтическая композиция содержит соединение общей формулы (I) имеющее свойства антагониста или обратного агониста гистаминового H_3 рецептора.

12. Применение по любому из пп.10, 11, при котором фармацевтическая композиция используется для лечения и/или профилактики когнитивных дисфункций, связанных с нейродегенеративными заболеваниями (такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Пика) или возрастных нарушений обучаемости и психики или других когнитивных расстройств вследствие общего состояния здоровья (таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD) или болезнь Хантингтона), психических рас-

стройств (таких как шизоаффективные расстройства или шизофрения), нарушений сна (таких как нарколепсия, повышенная сонливость, избыточный дневной сон (EDS)), нарушений пищевого поведения, ожирения, связанных с ожирением метаболических нарушений (таких как гиперлипидемия, диабет), головокружения, эпилепсии, тревожных расстройств (таких как общее тревожное расстройство, панический синдром, посттравматическое стрессовое расстройство или социальное тревожное расстройство), расстройств настроения (таких как подавленное настроение, расстройство адаптации с подавленным настроением и тревожностью), нарушений работы центральной нервной системы (таких как возбуждение или депрессия), других нарушений работы центральной нервной системы (таких как шизофрения), аллергии, заложенности (такой как заложенность носа), гипотензии, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительной боли, других вызванных болью нарушений (таких как невропатическая боль), алкогольной зависимости, синдрома раздраженного кишечника и остеоартрита.

13. Способ лечения и/или профилактики состояния, опосредуемых гистаминовым H₃ рецептором, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-6, и/или его стереоизомеров, и/или диастереоизомеров, и/или фармацевтически приемлемых солей нуждающемуся в этом пациенту.

14. Способ лечения и/или профилактики состояния, опосредуемых гистаминовым H₃ рецептором, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.7, 8 нуждающемуся в этом пациенту.

15. Способ лечения по любому из пп.13, 14, отличающийся лечением и/или профилактикой когнитивных дисфункций, связанных с нейродегенеративными заболеваниями (такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Пика) или возрастных нарушений обучаемости и психики или других когнитивных расстройств вследствие общего состояния здоровья (таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD) или болезнь Хантингтона), психических расстройств (таких как шизоаффективные расстройства или шизофрения), нарушений сна (таких как нарколепсия, повышенная сонливость, избыточный дневной сон (EDS)), нарушений пищевого поведения, ожирения, связанных с ожирением метаболических нарушений (таких как гиперлипидемия, диабет), головокружения, эпилепсии, тревожных расстройств (таких как общее тревожное расстройство, панический синдром, посттравматическое стрессовое расстройство или социальное тревожное расстройство), расстройств настроения (таких как подавленное настроение, расстройство адаптации с подавленным настроением и тревожностью), нарушений работы центральной нервной системы (таких как возбуждение или депрессия), других нарушений работы центральной нервной системы (таких как шизофрения), аллергии, заложенности (такой как заложенность носа), гипотензии, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительной боли, других вызванных болью нарушений (таких как невропатическая боль), алкогольной зависимости, синдрома раздраженного кишечника и остеоартрита.

16. Комбинация соединения общей формулы (I) по п.1 и ингибитора ацетилхолинэстеразы для лечения и/или профилактики состояний, опосредуемых гистаминовым H₃ рецептором.

17. Комбинация по п.16, где соединение общей формулы (I) соответствует определению по п.2.

18. Комбинация по п.16, где соединение общей формулы (I) соответствует определению по п.3.

19. Комбинация по п.16, где соединение общей формулы (I) соответствует определению по п.4.

20. Комбинация по любому из пп.16-19, где соединение общей формулы (I) соответствует определению по п.5.

21. Комбинация по любому из пп.16-20, где ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил, ривастигмин, галантамин или такрин.

22. Применение комбинации по любому из пп.16-21 для приготовления фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики состояний, опосредуемых гистаминовым H₃ рецептором.

23. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики состояний, опосредуемых гистаминовым H₃ рецептором, содержащая соединение общей формулы (I) по п.1 и ингибитор ацетилхолинэстеразы и одно или больше фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

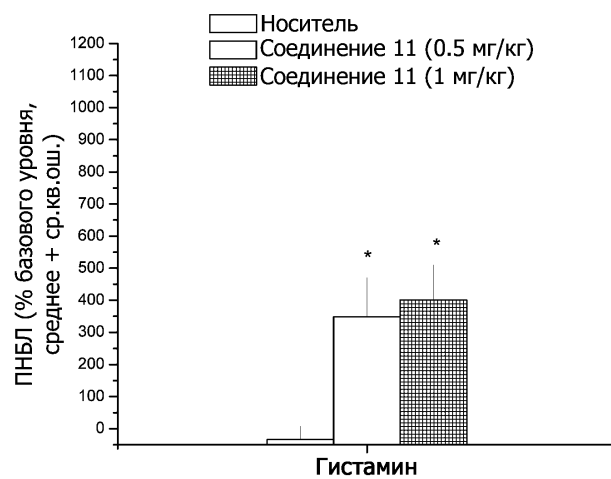
24. Фармацевтическая композиция по п.23, отличающаяся содержанием соединения общей формулы (I) по любому из пп.2-5.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп.23, 24, где ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил, ривастигмин, галантамин или такрин.

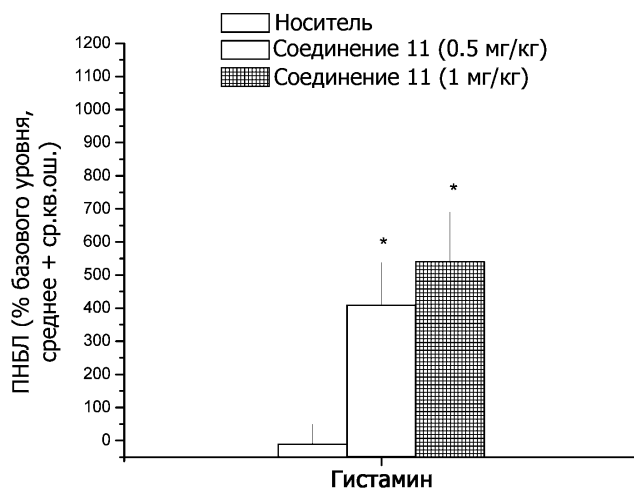
26. Способ лечения и/или профилактики состояний, опосредуемых гистаминовым H₃ рецептором и холинергической системой, отличающийся введением эффективного количества комбинации по любому из пп.16-21 нуждающемуся в этом пациенту.

27. Способ лечения и/или профилактики состояний, опосредуемых гистаминовым H₃ рецептором и холинергической системой, отличающийся введением эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.23-25 нуждающемуся в этом пациенту.

Гистамин, префронтальная кора

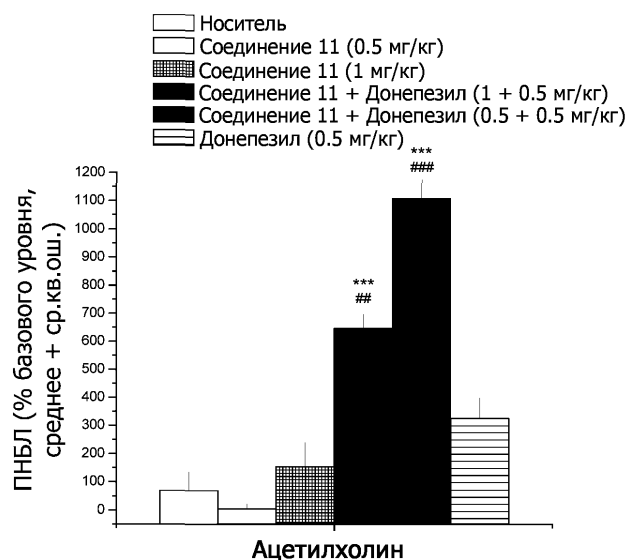


Гистамин, гиппокамп

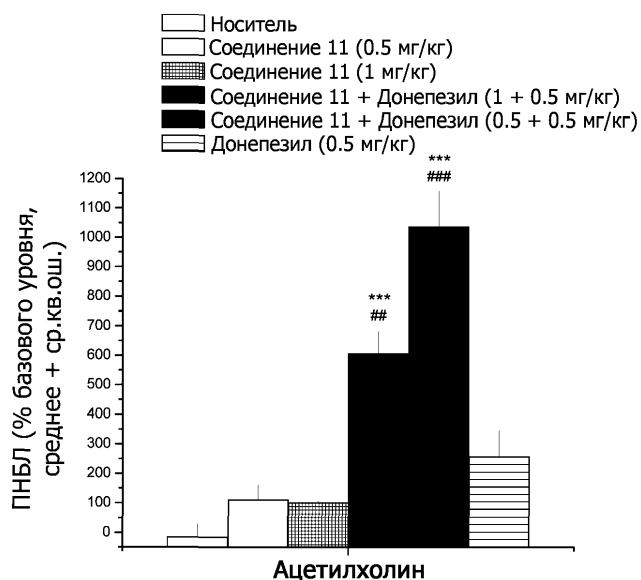


Фиг. 1

Ацетилхолин, префронтальная кора



Ацетилхолин, гиппокамп



Фиг. 2

