(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 035237 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.05.19

(21) Номер заявки
201791439

(22) Дата подачи заявки
2015.12.29

(51) Int. Cl. ***C07D 498/04*** (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЛАЛКИНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ МЕТАБОТРОПНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ 5-ГО ПОДТИПА (mGluR5)

(31) **62/097,482**
(32) **2014.12.29**
(33) **US**
(43) **2018.02.28**
(86) **PCT/EP2015/081337**
(87) **WO 2016/107865 2016.07.07**

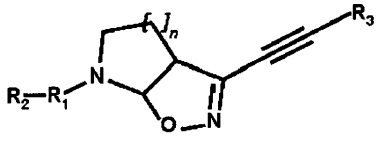
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РЕКОРДАТИ АЙЕРЛЕНД ЛИМИТЕД (IE)

(72) Изобретатель:
Рива Карло, Ангелико Патриция, Поггесси Елена, Де Тома Карло, Грацьяни Давид (IT)

(74) Представитель:
Виноградов С.Г. (BY)

(56) WO-A1-2012004400
WO-A1-2012031024
WO-A1-2011015343
WO-A1-2010114971
WO-A2-2005123703

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I),

где R_1, R_2, R_3 и n такие, как в формуле изобретения, к их применению в качестве аллостерических модуляторов активности рецепторов mGluR5, к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I), и к способам их использования в качестве веществ для лечения и/или профилактики неврологических и психических расстройств, связанных с глутаматной дисфункцией, таких как шизофрения или снижение когнитивных способностей, деменция или нарушение когнитивных функций, или иных патологий, которые могут быть прямо или косвенно связаны с глутаматной дисфункцией.

035237 B1

035237 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к гетероциклилалкинам и к их использованию в качестве аллостерических модуляторов активности метаботропных глутаматных рецепторов 5-го подтипа (mGluR5), к фармацевтическим композициям, включающим такие соединения, и к методам лечения с использованием таких соединений. Соединения настоящего изобретения могут быть использованы для лечения и/или профилактики неврологических и психических расстройств, связанных с глутаматной дисфункцией, таких как шизофрения или снижение когнитивных способностей, деменция или нарушение когнитивных функций, или других патологий, которые могут быть прямо или косвенно связаны с глутаматной дисфункцией.

Предпосылки к созданию изобретения

Глутамат является главной возбуждающей аминокислотой в центральной нервной системе млекопитающих. Было продемонстрировано, что нейротрансмиссия, опосредованная глутаматом, является важнейшим фактором во многих физиологических процессах, таких как синаптическая пластичность, долговременная потенциация синаптической передачи, связанная как со способностью к обучению, так и с памятью, а также сенсорное восприятие (Riedel et al., Behav. Brain Res. (2003), Vol. 140, p. 1-47, in review). Кроме того, было продемонстрировано, что нарушение глутаматной нейротрансмиссии играет важную роль в патофизиологии различных неврологических и психических заболеваний. Возбуждающая нейротрансмиссия глутамата опосредована по меньшей мере двумя различными классами рецепторов: ионотропными глутаматными рецепторами, такими как NMDA-рецептор (N-метил-D-аспартат), AMPA-рецептор (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) или каинат; и метаботропными глутаматными рецепторами (mGluR). Ионотропные рецепторы являются лиганд-управляемыми ионными каналами, и предполагается, что они обусловливают регулирование быстрой нейронной трансмиссии между двумя нейронами. Метаботропные глутаматные рецепторы являются связанными с G-белком рецепторами (GPCR), которые, по всей видимости, опосредуют не только синаптическую трансмиссию, а также регулируют степень высвобождения нейропередатчика, а также активацию постсинаптических рецепторов. Дисрегуляция глутаматергической нейротрансмиссии, например, за счет измененного высвобождения глутамата или активации постсинаптического рецептора была продемонстрирована в различных неврологических, а также психических расстройствах. Гипофункция NMDA-рецептора не только была продемонстрирована у пациентов с болезнью Альцгеймера, но и все в большей степени принимается как гипотетическая причина шизофрении (Farber et al., Prog. Brain Res., (1998), Vol. 116, p. 421-437, Coyle et al., Cell, and Mol. Neurobiol., (2006), Vol. 26, p. 365-384). Указанное предположение подтверждается клиническими исследованиями, результаты которых показывают, что антагонисты NMDA-рецептора индуцируют симптомы, не отличимые от симптомов, которые проявляются у пациентов с шизофренией (Javitt et al., Am. J. Psychiatry, (1991), Vol. 148, p. 1301-1308; Meltzer H.Y., Biol. Psychiatry, (1999), Vol. 46(10), p. 1321-1327). Таким образом, методы, которые могли бы усилить или нормализовать передачу сигнала через NMDA-рецептор, обладают потенциалом для лечения неврологических и психических расстройств. Метаботропный глутаматный рецептор 5, сопряжённый с G-белком рецептор, который кодирован GRM5-геном, относится к суперсемейству идентифицированных в настоящее время восьми вариантов GPCR Тип III, которые являются уникальными в том плане, что лиганд глутаматного рецептора связывается с большим внеклеточным аминотерминальным белковым доменом. Указанное суперсемейство далее подразделяется на три группы (группа I, II и III) на основе аминокислотной гомологии, а также внутриклеточных сигнальных каскадов, которые они регулируют (Schoepp et al., Neuropharma, (1999), Vol. 38, p. 1431-1476) и фармакологического профиля. mGluR5 относится к группе I и сопрягается с сигнальным каскадом фосфолипазы C, который регулирует мобилизацию внутриклеточного кальция.

Было продемонстрировано, что в центральной нервной системе (ЦНС) mGluR5 экспрессируется в основном в коре головного мозга, гиппокампе, прилежащем ядре и дорсальном стриатуме. Как известно, указанные участки мозга задействованы в формировании памяти и когнитивной функции, а также эмоциональной реакции. Было продемонстрировано, что mGluR5 локализируется постсинаптически, рядом с постсинаптическим уплотнением (Lujan et al., Eur. J. Neurosci. (1996), Vol. 8, p. 1488-1500). Также было продемонстрировано функциональное взаимодействие между mGluR5 и NMDA-рецептором, при этом активация mGluR5 усиливает состояние активации NMDA-рецептора (Mannaioni et al., NeuroSci., (2001), Vol. 21, p. 5925-5924, Rosenbrock et al., Eur. J. Pharma., (2010), Vol. 639, p. 40-46). Кроме того, была продемонстрирована активация mGluR5 в доклинических моделях in vivo для лечения нарушения когнитивных функций, а также психических расстройств, вызванных антагонистами NMDA-рецептора (Chan et al., Psychopharma. (2008), Vol. 198, p. 141-148). Таким образом, активация mGluR5 и, как следствие, усиление или нормализация передачи сигнала через NMDA-рецептором являются потенциальным механизмом для лечения психических и неврологических расстройств.

Большинство агонистов mGluR5 связывают ортостерический сайт связывания глутамата. Ввиду того, что сайт связывания глутамата между элементами семейства mGluR является высококонсервативным, предстояло решить сложную задачу по разработке селективных агонистов mGluR5, которые обладали бы способностью приемлемого проникновения в центральную нервную систему и демонстрировали бы ак-

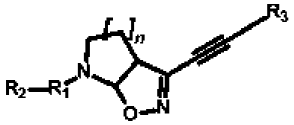
тивность in vivo.

Альтернативный подход к достижению селективности между элементами семейства mGluR заключается в разработке соединений, связывающихся с аллостерическим сайтом, который не является в такой же степени высококонсервативным между элементами семейства. Указанные соединения, связывающиеся с аллостерическим сайтом связывания, не препятствовали бы связыванию природного глутамата и передачи сигнала, а модулировали бы состояние активации рецептора. Аллостерические лиганды, обладающие агонистической активностью или активностью обратного агониста при отсутствии ортостерических лигандов, называются аллостерические агонисты или антагонисты, соответственно. Аллостерические лиганды, не проявляющие действия при отсутствии ортостерических лигандов, называют модуляторами (отрицательными или положительными).

В последнее время были идентифицированы положительные аллостерические модуляторы mGluR5 (O'Brien et al., Mol. Pharma. (2003), Vol. 64, p. 731-740, Lindsley et al., J. Med. Chem. (2004), Vol. 47, p. 5825-5828), при этом было определено, что указанные соединения усиливают активность mGluR5 в присутствии связанного глутамата. При отсутствии связанного глутамата положительные модуляторы mGluR5 не проявляют какой-либо внутренней активности. Таким образом, указанные соединения усиливают естественную передачу сигнала через mGluR5 в противоположность агонистам, которые постоянно и неестественным образом активируют рецептор. Таким образом, положительные аллостерические модуляторы mGluR5 позволяют реализовать метод усиления передачи сигнала через mGluR5, что, в свою очередь, усиливает и нормализует гипофункцию NMDA-рецептора, обнаруживаемую при неврологических и психических нарушениях. Отрицательные аллостерические модуляторы mGluR5 являются эффективными для подавления передачи сигнала через mGluR5, что, в свою очередь, снижает и нормализует гиперфункцию NMDA-рецептора, обнаруживаемую при некоторых неврологических, психических нарушениях и при более общих расстройствах центральной нервной системы. Оба типа аллостерических модуляторов также могут относиться к некоторым редким заболеваниям, например, в частности, к синдрому ломкой X-хромосомы, синдрому Ретта, синдрому Фелана-МакДермида или туберозному склерозу.

Краткое изложение существа изобретения

Настоящее изобретение предусматривает создание соединения, имеющего общую формулу (I)



(I),

или энантиомер, диастереомер, N-оксид или их фармацевтически приемлемую соль,

в котором R_1 означает CO, CS группу;

R_2 означает выборочно замещенную моно- или бициклическую C_2-C_9-гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, выборочно замещенную моно-, би- или трициклическую C_6-C_{14}-арильную группу или выборочно замещенную группу, выбранную из C_1-C_{20}-алкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_1-C_{20}-алкокси, C_3-C_6-циклоалкокси, C_6-C_{14}-арилокси, C_2-C_{14}-гетероарилокси, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, C_1-C_{20}-алкилтио, амино, N-C_1-C_{20}-алкиламино, N,N-ди-C_1-C_{20}-алкиламино или N-C_1-C_{20}-алкил-N-C_1-C_{20}-алкоксиамино;

R_3 означает выборочно замещенную C_1-C_{20}-алкильную группу, выборочно замещенную моно-, би- или трициклическую C_2-C_{13}-гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O, и S; выборочно замещенную моно-, би- или трициклическую C_6-C_{14}-арильную группу; и

n равно 1-3, где выборочные заместители независимо выбраны из группы, состоящей из атомов галогена и C_1-C_6-алкильной, C_1-C_6-алкоксильной, гидроксильной, меркапто, нитро, циано, оксо, гало(C_1-C_6)алкильной, гало(C_1-C_6)алкоксильной, C_1-C_6-алкилтио, C_1-C_6-алкилсульфонильной, C_1-C_6-алкилкарбонильной, сульфамоильной, C_1-C_6-алкилсульфамоильной, ди(C_1-C_6)алкилсульфамоильной, (C_1-C_6)алкоксикарбонильной и (C_1-C_6)алкилкарбонил(C_1-C_6)алкильной групп и из групп формул -NR*R*, -C(=O)NR*R*, -A, -O-A, -C(=O)A, -$(CH_2)_q$-A, -NR**-A, -C(=O)NR**-A, -NR**C(=O)A и -O-C(=O)A, в которых каждый R* независимо означает атом водорода или C_1-C_6-алкильную, C_1-C_6-алкоксильную, C_1-C_6-алкилкарбонильную, фенильную или бензильную группу, R** означает атом водорода или C_1-C_6-алкильную группу, q равно целому числу от 1 до 6 и A означает фенильную группу или C_2-C_8-гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; C_3-C_6-ациклоалкильную группу; при этом каждая группа A выборочно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из гало, гидрокси, циано, нитро и C_1-C_6-алкильных групп.

Предпочтительно выборочные заместители независимо выбраны из групп, включающих атомы галогена и C_1-C_6-алкильные группы. Наиболее предпочтительными соединениями в соответствии с настоящим изобретением являются соединения, в которых R_1 означает CO группу и n равно 1.

В примере осуществления настоящего изобретения R_2 предпочтительно означает выборочно замещенную моно- или бициклическую C_2-C_9-гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, или выборочно замещенную группу, выбранную из

C_3-C_{14}-циклоалкила, C_1-C_{20}-алкокси, C_3-C_{14}-циклоалкилокси, C_6-C_{14}-арилокси, C_2-C_{14}-гетероарилокси, амино, N-C_1-C_{20}-алкиламино, N,N-ди-C_1-C_{20}-алкиламино или N-C_1-C_{20}-алкил-N-C_1-C_{20}-алкоксиамино.

Например, когда R_2 означает выборочно замещенную моно- или бициклическую C_1-C_9-гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, R_2 предпочтительно означает 2-фурильную, 5-метил-2-фурильную, 3-фурильную, 4-морфолинильную, 4-оксанильную, пиперидинильную, 1-метил-4-пиперидинильную, 4-метилпиперазинильную, 3-(1,5-диметил)пиразолильную, 3-пиридиламино, пирролидинильную или 4-тиазолильную группу.

Например, когда R_2 означает выборочно замещенную циклоалкильную группу, R_2 предпочтительно означает циклопентильную или 4-(1,1-дифторциклогексильную) группу.

Например, когда R_2 означает выборочно замещенную алкоксигруппу,

R_2 предпочтительно означает этокси-, изопропокси-, 2,2-диметилпропокси-, трет-бутокси- или 3-метилбутоксигруппу.

Например, когда R_2 означает выборочно замещенную циклоакилоксигруппу, R_2 предпочтительно означает циклопропилметокси- или циклопентоксигруппу.

Например, когда R_2 означает выборочно замещенную гетероарилоксигруппу, R_2 предпочтительно означает 4-оксанилоксигруппу.

Например, когда R_2 означает выборочно замещенную аминогруппу, R_2 предпочтительно означает изопропиламино, 2,2-диметилпропиламино, трет-бутиламино, 3-пентиламино циклопентиламино или 3-пиридиламиногруппу.

Например, когда R_2 означает выборочно замещенную N-алкиламино, N,N-диалкиламино или N-алкил-N-алкоксиаминогруппу, R_2 предпочтительно означает N,N-диметильную, N,N-диэтильную, N-этил-N-изопропильную, N-метокси-N-метильную или N-(2-метоксиэтил)-N-метильную группу.

В альтернативном примере осуществления настоящего изобретения R_2 предпочтительно означает группу, имеющую формулу

$$-OR_4,$$

где R_4 означает C_1-C_{10}-линейную или разветвленную C_1-C_{20}-алкильную группу, C_1-C_{10}-циклоалкильную группу или C_1-C_{10}-гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N или O.

Например, когда R_4 означает C_1-C_{10}-линейную или разветвленную алкильную группу, R_4 предпочтительно означает этильную, изопропильную, 2,2-диметилпропильную, трет-бутильную или 3-метилбутильную группу таким образом, чтобы R_2 предпочтительно означал этокси, изопропокси, 2,2-диметилпропокси, трет-бутокси или 3-метилбутоксигруппу.

Например, когда R_4 означает C_1-C_{10}-циклоалкильную группу, R_4 предпочтительно означает циклопропилметильную или циклопентильную группу таким образом, чтобы R_2 предпочтительно означал циклопропилметокси или циклопентокси группу.

Например, когда R_4 означает C_1-C_{10}-гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N или O, R_4 предпочтительно означает 4-оксанильную группу таким образом, чтобы R_2 означал 4-оксанилоксигруппу.

В альтернативном примере осуществления настоящего изобретения R_2 предпочтительно означает насыщенную или ненасыщенную выборочно замещенную 5- или 6-членную гомоциклическую группу или гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N или O.

Например, когда R_2 означает выборочно замещенную 5-членную гомоциклическую группу, R_2 предпочтительно означает циклопентильную группу.

Когда R_2 выборочно замещает 6-членную гомоциклическую группу, R_2 предпочтительно означает 4-(1,1-дифторциклогексильную) группу. Например, когда R_2 означает выборочно замещенную 5-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N или O, R_2 предпочтительно означает 2-фурильную, 5-метил-2-фурильную, 3-фурильную, 3-(1,5-диметил)-пиразолильную, пирролидинильную или 4-тиазолильную группу. Когда R_2 означает выборочно замещенную 5-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N или O, R_2 предпочтительно означает 4-морфолинильную, 4-оксанильную, пиперидинильную, 1-метил-4-пиперидинильную, 4-метилпиперазинильную или 3-пиридиламиногруппу.

В альтернативном примере осуществления настоящего изобретения R_2 предпочтительно обозначает группу, имеющую формулу

$$-NR_5R_6$$

где R_5 означает C_1-C_{10}-линейную или разветвленную алкильную или алкоксигруппу или водород;

R_6 означает C_1-C_{10}-линейную или разветвленную алкильную или алкоксигруппу;

R_5 и R_6 являются одинаковыми или различными или

R_5 и R_6 в сочетании с атомом азота образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо.

Например, когда R_5 или R_6 означают C_1-C_{10}-линейную или разветвленную алкильную группу, R_5 или R_6 предпочтительно означают метильную, этильную, изопропильную, 2,2-диметилпропильную, трет-бутильную или 3-пентильную группу и R_2 предпочтительно означает N,N-диметильную, N,N-диэтильную, N-этил-N-изопропильную, изопропиламино, трет-бутиламино, 3-пентиламино или

2,2-диметилпропиламиногруппу.

Например, когда R_5 или R_6 означает C_1-C_{10}-линейную или разветвленную алкоксигруппу, R_5 или R_6 предпочтительно означают метокси или 2-метоксиэтильную группу и R_2 предпочтительно означает N-метокси-N-метильную или N-(2-метоксиэтил)-N-метильную группу.

Например, когда R_5 и R_6 в сочетании с атомом азота образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, R_2 предпочтительно означает 4-метилпиперазинильную, 4-морфолинилыную, пиперидинильную или пирролидинильную группу.

В примере осуществления настоящего изобретения R_3 предпочтительно означает выборочно замещенную моно-, би- или трициклическую C_6-C_{14}-арильную группу, выборочно замещенную 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N или O, выборочно замещенную C_3-C_6-ациклоалкильную группу или выборочно замещенную C_3-C_6-ациклоалкенильную группу.

Например, когда R_3 означает выборочно замещенную моно-, би- или трициклическую C_6-C_{14}-арильную группу, R_3 предпочтительно означает фенильную группу. Когда R_3 означает выборочно замещенную 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N или O, R_3 предпочтительно означает пиридильную группу.

В альтернативном примере осуществления настоящего изобретения R_3 означает наиболее предпочтительно фенильную или пиридильную группу, при этом выборочные заместители выбраны из C_1-C_{10}-алкильной группы или галогена.

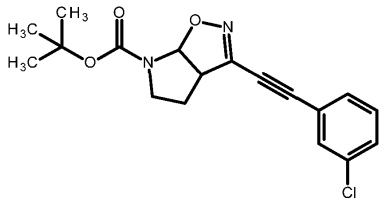
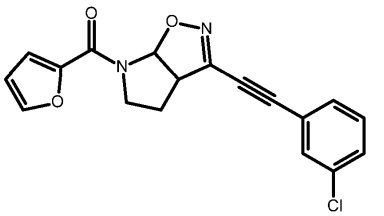
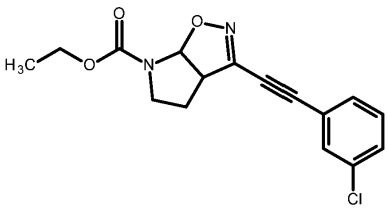
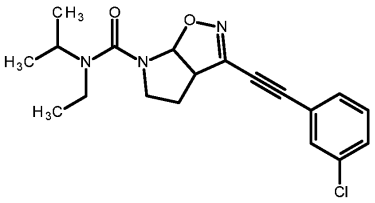
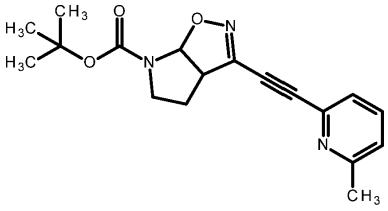
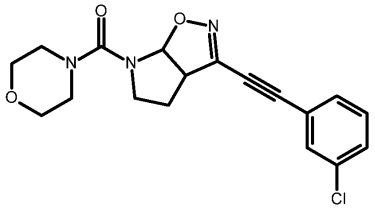
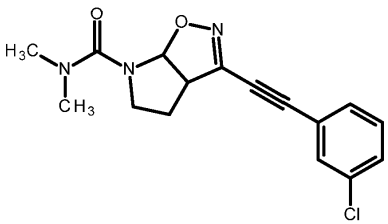
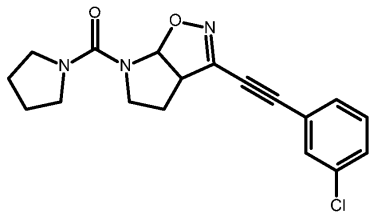
Например, R_3 означает фенильную, 3-метилфенильную, 3-бромфенильную, 3-хлорфенильную, 3-фторфенильную или 6-метил-2-пиридильную группу.

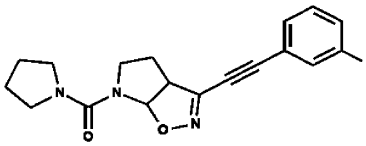
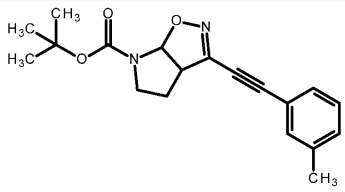
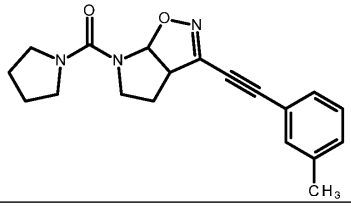
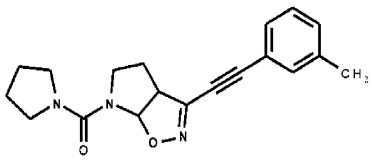
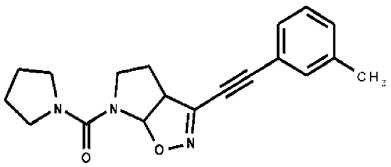
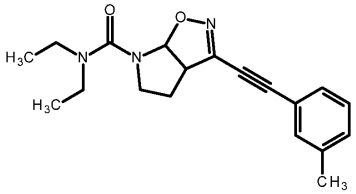
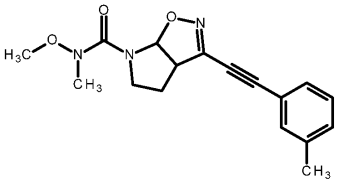
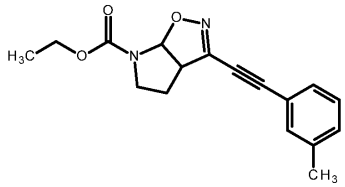
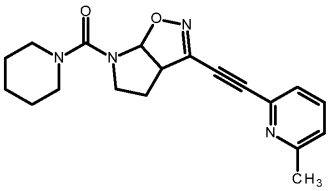
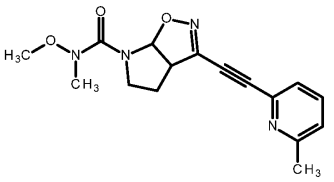
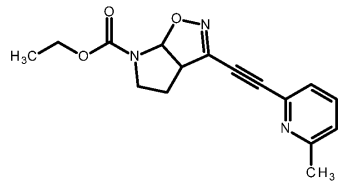
В альтернативном примере осуществления настоящего изобретения R_1 означает выборочно замещенную CO группу, R_2 отсутствует, R_3 означает фенильную, 3-бромфенильную, 3-хлорфенильную, 3-фторфенильную, 3-метилфенильную или 6-метил-2-пиридильную группу и n равно 1.

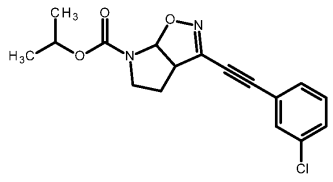
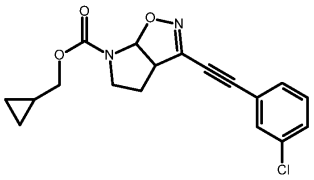
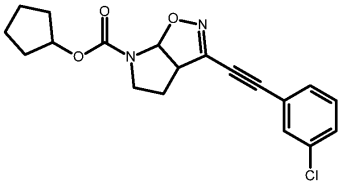
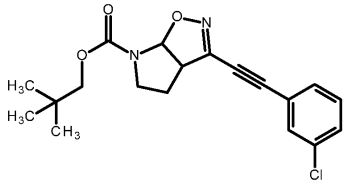
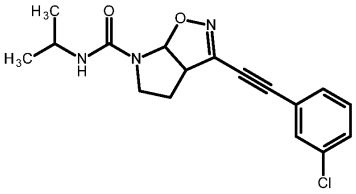
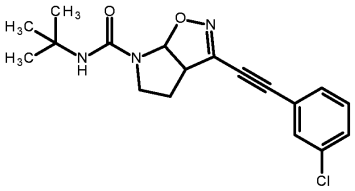
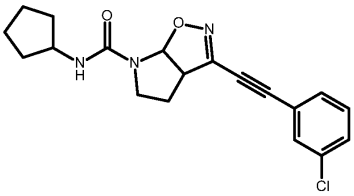
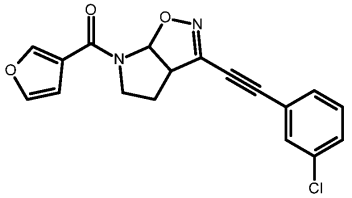
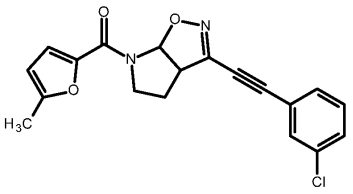
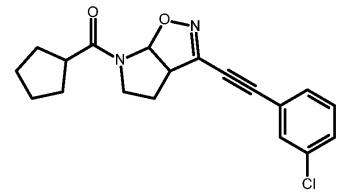
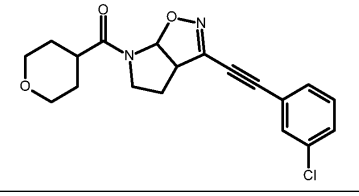
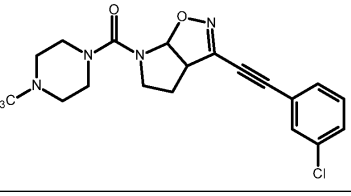
В исключительно предпочтительном примере осуществления настоящего изобретения R_1 означает CO группу, R_2 означает 4-морфолинильную группу, R_3 означает 3-хлорфенильную, 3-фторфенильную или 3-метилфенильную группу и n равно 1.

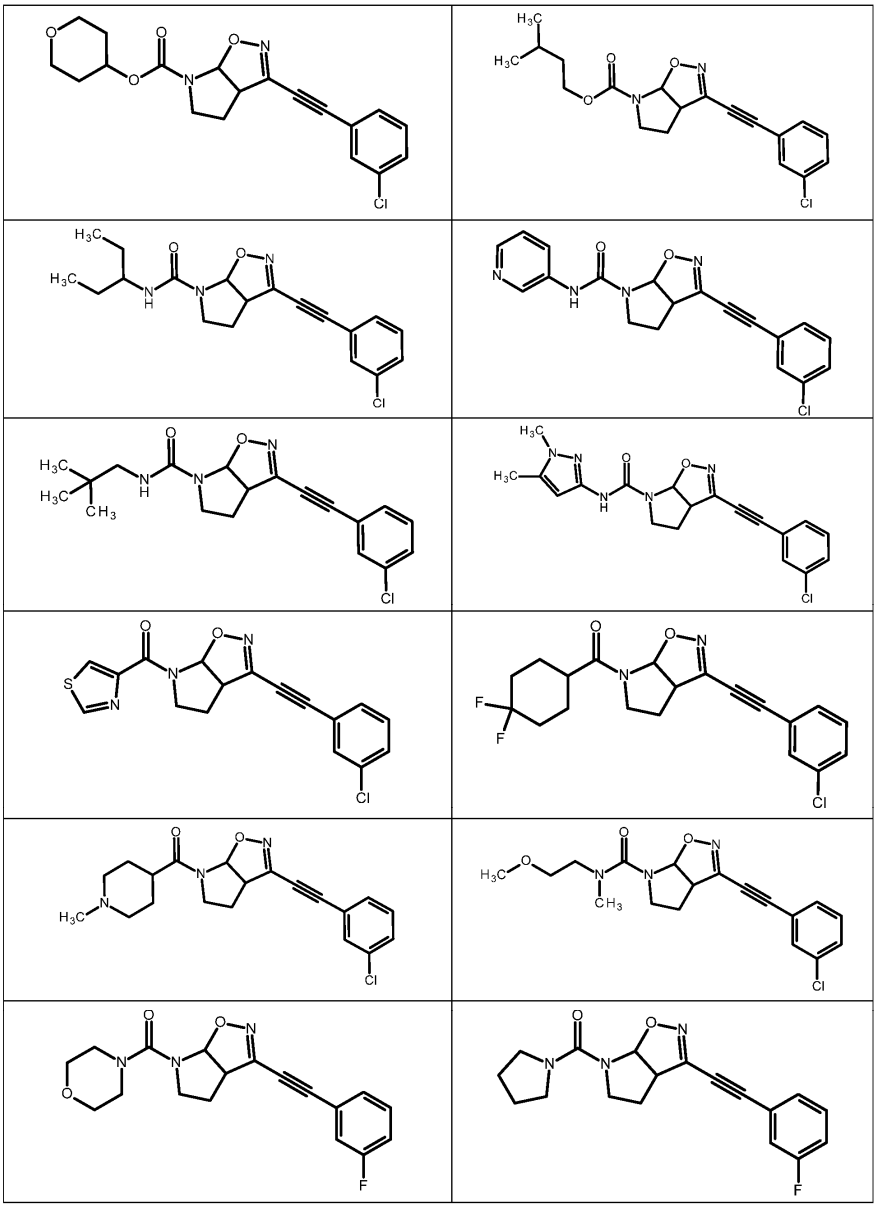
В дополнительном исключительно предпочтительном примере осуществления настоящего изобретения R_1 означает CO группу, R_2 означает 2,2-диметилпропокси, трет-бутиламино, 3-метилбутокси или циклопентиламиногруппу, R_3 означает 3-хлорфенильную группу и n равно 1.

В примере осуществления настоящего изобретения содержатся соединение или энантиомер, диастереомер, N-оксид или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с общей формулой (I), выбранной из:

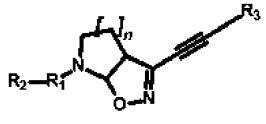
	
	
	
	



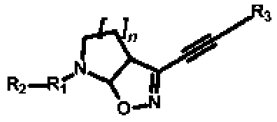
В дополнительном примере осуществления настоящего изобретения предпочтительно предусматривается фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I)



(I),

и фармацевтически приемлемый носитель, для лечения и/или профилактики неврологических расстройств, психотических расстройств или психических расстройств, связанных с глутаматной дисфункцией у пациента, нуждающегося в таком лечении и/или профилактике.

В другом примере осуществления настоящего изобретения предпочтительно предусматривается применение соединения формулы (I)



(I),

для использования при лечении и/или профилактике неврологических расстройств, психотических расстройств или психических расстройств, связанных с глутаматной дисфункцией у пациента, нуждающегося в таком лечении и/или профилактике.

Предпочтительно применение соединения формулы (I) для лечения и/или профилактики заболевания, при котором заболевание, связанное с глутаматной дисфункцией, представляет собой шизофрению, шизоаффективное расстройство, психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, возрастное нарушение или потерю способности к обучению или памяти, постинсультную деменцию, дефицит концентрации внимания, умеренные когнитивные нарушения, когнитивную дисфункцию при болезни Альцгеймера, когнитивную дисфункцию при шизофрении, снижение когнитивных способностей, деменцию или нарушение когнитивных функций, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Рета, синдром Фелана-МакДермида или туберозный склероз. Более предпочтительно применение соединения формулы (I) для лечения и/или профилактики заболевания, при котором заболевание представляет собой синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, синдром Фелана-МакДермида или туберозный склероз.

Используемые термины и определения

Кроме случаев, когда указано иное, следующие определения применимы в отношении всего описания настоящего изобретения и формулы изобретения. Указанные определения применимы независимо от того, используется ли термин сам по себе или в сочетании с другими терминами. Например, определение "алкил" относится не только к алкилу как к таковому, но также к алкильным частям алкокси, алкиламино, алкилтио или алкилкарбонильным группам и т.д. Кроме того, все диапазоны, описанные в отношении химической группы, например диапазоны "от 1 до 13 атомов углерода" и "C_1-C_6-алкил", включают все сочетания и подсочетания диапазонов и конкретное количество содержащихся в них атомов углерода.

"Алкил" означает алифатическую углеводородную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 20 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкильные группы имеют от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительно алкильные группы имеют от 1 до 6 атомов углерода в цепи. "Низший алкил" означает алкильную группу, имеющую приблизительно от 1 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры приемлемых алкильных групп включают метил, этил, п-пропил, изопропил, сек-бутил, н-бутил и трет-бутил.

"Алкенил" означает алифатическую углеводородную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющую по меньшей мере одну углерод-углерод двойную связь и имеющую от 2 до 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкенильные группы имеют от 2 до 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкенильные группы имеют от 2 до 6 атомов углерода в цепи.

"Низший алкенил" означает алкенильную группу, имеющую от 2 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры приемлемых алкенильных групп включают этенил, пропенил, изопропенил, н-бутенил, 1-гексенил и 3-метилбут-2-энил.

"Алкинил" означает алифатическую углеводородную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющую по меньшей мере одну углерод-углерод тройную связь и имеющую от 2 до 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкинильные группы имеют от 2 до 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкинильные группы имеют от 2 до 6 атомов углерода в цепи.

"Низший алкинил" означает алкинильную группу, имеющую от 2 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры приемлемых алкинильных групп включают этинил, пропинил и 2-бутинил.

"Моно-, би-, или три циклический гетероцикл" означает систему ароматического или неароматического насыщенного моно-, би- или трициклического кольца, имеющую от 2 до 14 атомов углерода кольца и содержащую от 1 до 5 атомов кольца, выбранных из N, O и S, по отдельности или в сочетании. Би- и трициклические гетероциклические группы спаены в 2-х или 4-х точках или соединены в одной точке с помощью связи или гетероатомного линкера (O, S, NH или N(C_1-C_6-алкил). "Моно-, би- или трициклический гетероцикл" может быть выборочно замещен на кольце путем замены имеющегося водорода на кольце одним или несколькими заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Атом азота или серы гетероцикла может быть выборочно оксидирован до соответствующего N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Примеры приемлемых гетероциклов включают фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пирролил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, тиазолил, триазолил, тетразолил, тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензооксазолил, бензимидазолил, изохинолинил, изоиндолил, акридинил и

бензоизоксазолил, азиридинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, морфолинил и тиоморфолинил. Гетероциклы с ароматическими характеристиками могут называться гетероарилы или гетероароматики. Примеры приемлемых гетероароматиков включают фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пирролил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, тиазолил, триазолил, тетразолил, тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензооксазолил, бензимидазолил, изохинолинил, изоиндолил, акридинил, бензоизоксазолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, 3-фенилпиридин, 3-циклогексилпиридин, 3-(пиридин-3-ил)морфолин, 3-фенилизоксазол и 2-(пиперидин-1-ил)пиримидин. "Моно-, би- или трициклический арил" означает систему ароматического моноциклического, бициклического или трициклического кольца, включающую от 6 до 14 атомов углерода. Би- и трициклические арильные группы спаяны в 2 или 4 точках или соединены в одной точке с помощью связи или гетероатомного линкера (O, S, NH, или N(C_1-C_6-алкил) (например, бифенил, 1-фенилаптил). Арильная группа может быть выборочно замещена на кольце одним или несколькими заместителями, предпочтительно от 1 до 6 заместителей, которые могут одинаковыми или различными. Примеры приемлемых арильных групп включают фенил и нафтил. "Циклоалкил" означает систему моноциклическог или бициклического углеродного кольца, имеющего от 3 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Циклоалкил может быть выборочно замещен на кольце путем замены имеющегося на кольце водорода одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Примеры приемлемых моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Примеры приемлемых полициклических циклоалкилов включают 1-декалинил, норборнил и адамантил.

"Циклоалкенил" имеет значение, соответствующее значению циклоалкила, но с одной или двумя двойными связями внутри кольца (например, циклогексенил, циклогексадиен).

"Амины" являются производными аммония, в котором один или более атомов водорода заменены заместителем, таким как алкильная или арильная группа. Амины могут соответственно называться алкиламинами и ариламинами; амины, в которых оба типа заместителей присоединены к одному атому азота, могут называться алкилариламинами.

Амины могут быть далее могут быть объединены в четыре подкатегории. Первичные амины возникают в том случае, когда один из трех атомов водорода в аммонии заменен алкильной или ароматической группой (N-алкиламино или N-ариламино соответственно). Примеры приемлемых первичных алкиламинов включают метиламин, или этаноламин, или анилин (фениламин) в качестве примера ароматического амина. Вторичные амины имеют два органических заместителя (независимо алкильную или арильную группы), связанных с атомом азота в сочетании с одним атомом водорода (или без атома водород, если одна из связей заместителя является двойной). Примеры приемлемых вторичных аминов включают диметиламин и метилэтаноламин, при этом примером ароматического амина является дифениламин. Такие соединения также могут называться "N,N-диалкиламино", "N,N-диариламино" или "N,N-алкиларил-амино" группами в зависимости от свойств заместителей. Вторичный амин, замещенный алкоксигруппой, в соответствии с определением, приведенным в описании настоящего изобретения, называется, например, соединением "N-алкил-N-алкоксиамино". В третичных аминах все три атома водорода замещены органическими заместителями, такими как триметиламин. Конечная подкатегория представляет собой циклические амины, являющиеся либо вторичными, либо третичными аминами. Примеры подходящих циклических аминов включают азиридин 3-членного кольца и пиперидин 6-членного кольца. N-метилпиперидин и N-фенилпиперидин являются подходящими примерами циклических третичных аминов. "Амиды" являются соединениями с атомом азота, присоединенным к карбонильной группе, в результате чего они имеют структуру R-CO-NR'R", при этом группы R' и R" являются независимо выбранными из алкильной или ароматической группы в соответствии с определением, приведенным в описании настоящего изобретения. Например, когда R' означает водород и R" означает 3-пиридильную группу, полученный амид имеет 3-пиридиламино заместитель. В другом случае, когда R' означает водород и R" означает циклопентильную группу, полученный амид имеет циклопентиламино заместитель.

"Галоген", "галид" или "гало" означает фтор, хлор, бром или йод.

Предпочтительными являются фтор, хлор или бром, и более предпочтительными являются фтор и хлор.

Термин "ацил", используемый либо по отдельности, либо в таком термине, как "ациламино", означает радикал, представленный остатком после удаления гидроксила из органической кислоты. Термин "ациламино" относится к аминорадикалу, замещенному ацильной группой. Примером радикала "ациламино" является $CH_3C(=O)$-NH-, где амин может быть далее замещен алкильной, арильной или аралкильной группой.

Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, соединенной с исходной или остовной молекулой в соответствии с определением, приведенным в описании настоящего изобретения.

Стереохимия.

Если из контекста не следует иное, по всему описанию изобретения и в формуле изобретения данная химическая формула или название охватывает таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z изомеры и т.д.) и их рацематы. Это включает смеси в различных соотношениях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых предшествующих форм, в которых существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как гидраты, сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Производные соединения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение дополнительно включает соли, сольваты, гидраты, N-оксиды, пролекарства и активные метаболиты соединения формулы (I). Фраза "фармацевтически приемлемые" используется в данном контексте для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения приемлемы для использования и при контакте с тканями человека и животных не вызывают избыточной токсичности, раздражения, аллергических реакций или иных проблем либо осложнений, а также соразмерно с приемлемым отношением "польза/риск". В соответствии со значением, используемым в настоящем контексте, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытого соединения, при этом исходное соединение модифицировано путем создания его кислых или щелочных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, в частности, соли неорганических или органических кислот основных остатков, такие как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, такие как карбоновые кислоты; и т.д. Например, такие соли включают соли аммония, L-аргинин, бетаин, бенетамин, бензатин, гидроокись кальция, холин, динол, диэтаноламин (2,2'-имино-бис-(этанол)), диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, 2-аминоэтанол, этилендиамин, N-этилглюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, лизин, гидроксид магния, 4-(2-гидроксиэтил)-морфолин, пиперазин, гидроксид калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, гидроксид натрия, триэтаноламин (2,2',2"-нитрилотрис(этанол)), трометамин, гидроокись цинка, уксусная кислота, 2,2-дихлор-уксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, L-аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 2,5-дигидроксибензойная кислота, 4-ацетамидо-бензойная кислота, (+)-камфорная кислота, (+)-камфор-10-сульфоновая кислота, карбоновая кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламиновая кислота, декановая кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, D-глюкогептоновая кислота, D-глюконовая кислота, D-глюкуроновая кислота, глютаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксо-глутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, глицин, гликолевая кислота, капроновая кислота, гиппуровая кислота, бромистоводородная кислота, соляная кислота, изомасляная кислота, DL-молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, лизин, малеиновая кислота, (-)-L-яблочная кислота, малоновая кислота, DL-миндальная кислота, метансульфоновая кислота, галактаровая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, азотная кислота, октановая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памоевая кислота (эмбоновая кислота), фосфорная кислота, пропионовая кислота, (-)-L-пироглютаминовая кислота, салициловая кислота, 4-амино-салициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, серная кислота, дигалловая кислота, (+)-L-винная кислота, тиоциановая кислота, p-толуолсульфоновая кислота и ундеценовая кислота. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.д. (см. Фармацевтические соли, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), Vol. 66, p. 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего основную или кислую часть, с использованием известных химических способов. В целом, такие соли могут быть получены путём проведения реакции свободных кислых или основных форм указанных соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил либо их смесь. Соли других кислот, за исключением тех, которые упомянуты выше, которые, например, являются подходящими для очистки или выделения соединений настоящего изобретения (например, соли трифторацетата), также являются частью настоящего изобретения.

Как правило, фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) может быть легко приготовлена с использованием требуемой кислоты или основания, при необходимости. Соль может осаждаться из раствора и может быть собрана путем фильтрования либо может быть получена путем выпаривания растворителя. Например, водный раствор кислоты, такой как соляная кислота, может быть добавлен к водной суспензии соединения формулы (I), и полученная смесь выпаривается до сухого состояния (лиофилизируется) с целью получения соли присоединения кислоты в виде твердого вещества. В альтернативном случае соединение формулы (I) может быть растворено в приемлемом растворителе, например в спирте, таким как изопропанол, и кислота может быть добавлена в тот же самый растворитель или

иной приемлемый растворитель. Полученная соль присоединения кислоты далее может быть осаждена непосредственно либо путем добавления менее полярного растворителя, такого как диизопропиловый эфир или гексан, и может быть выделена путем фильтрования.

Соли присоединения кислот соединений формулы (I) могут быть приготовлены путем взаимодействия свободной основной формы с достаточным количеством требуемой кислоты с целью получения соли с использованием известного способа. Свободная основная форма может быть регенерирована путем взаимодействия солевой формы с основанием и путем выделения свободного основания с использованием известного способа. Формы свободного основания несколько отличаются от своих соответствующих солевых форм в плане определенных физических свойств, таких как растворимость в полярных растворителях, но, тем не менее, соли эквиваленты своему соответствующему свободному основанию для целей настоящего изобретения.

Соли также включают как полные, так и неполные соли, т.е. соли с 1, 2 или 3, предпочтительно с 2 эквивалентами основания на 1 моль кислоты формулы (I) или соли с 1, 2 или 3 эквивалентами, предпочтительно 1 эквивалентом кислоты на 1 моль основания формулы (I).

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуются с металлами или аминами, такими как щелочные металлы и щёлочноземельные металлы или органические амины. Примерами металлов, используемых в качестве катионов, являются натрий, калий, магний, кальций и т.д. Примерами приемлемых аминов являются N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, дициклогексиламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин.

Соли присоединения основания кислых соединений готовят путем взаимодействия свободной кислотной формы с достаточным количеством требуемого основания с целью получения соли с использованием известного способа. Свободная кислотная форма может быть регенерирована путем взаимодействия солевой формы с кислотой и путем отделения свободной кислоты. Соединения настоящего изобретения могут иметь как основный, так и кислотный центр, и могут, таким образом, находиться в форме цвиттер-ионов или внутренних солей.

Как правило, фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) может быть легко приготовлена с использованием требуемой кислоты или основания, при необходимости. Соль может осаждаться из раствора и может быть собрана путем фильтрования либо может быть получена путем выпаривания растворителя. Например, водный раствор кислоты, такой как соляная кислота, может быть добавлен к водной суспензии соединения формулы (I), и полученную смесь выпаривают до сухого состояния (лиофилизируют) с целью получения соли присоединения кислоты в виде твердого вещества. В альтернативном случае соединение формулы (I) может быть растворено в приемлемом растворителе, например в спирте, таком как изопропанол, и кислота может быть добавлена в тот же самый растворитель или иной приемлемый растворитель. Полученная соль присоединения кислоты далее может быть осаждена непосредственно путем добавления менее полярного растворителя, такого как диизопропиловый эфир или гексан, и может быть отделена путем фильтрования.

Специалистам в области органической химии должно быть понятно, что многие органические соединения могут создавать комплексы с растворителями, в которых они вступают в реакцию или из которых они осаждаются или кристаллизуются. Эти комплексы известны как "сольваты". Например, комплекс с водой известен как гидрат. Сольваты соединения настоящего изобретения не выходят за пределы объема настоящего изобретения. Соли соединения формулы (I) могут образовывать сольваты (например, гидраты), и настоящее изобретение также включает все такие сольваты. Значение слова "сольваты" хорошо известно специалистам в данной области техники как соединение, образованное путем взаимодействия растворителя и раствора (т.е. путем сольватации). Способы приготовления сольватов надежно отработаны в данной области техники (см., например, Brittain. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Marcel Decker, New York, 1999).

Настоящее изобретение также охватывает N-оксиды соединения формулы (I). Термин "N-оксид" означает, что для гетероциклов, содержащих иной незамещенный sp^2 N атом, N атом может нести ковалентно связанный O атом, т.е. -N→O. Примеры таких N-оксидзамещенных гетероциклов включают пиридил N-оксиды, пиримидил N-оксиды, пиразинил N-оксиды и пиразолил N-оксиды.

Настоящее изобретение также охватывает пролекарства соединений формулы (I), т.е. соединений, высвобождающих активное исходное лекарственное вещество в соответствии с формулой (I) in vivo при введении субъекту - млекопитающему. Пролекарство является фармакологически активным или более типично неактивным соединением, которое превращают в фармакологически активное вещество путем метаболической трансформации. Пролекарства соединения формулы (I) приготавливают путем модификации функциональной группы, присутствующей в соединении формулы (I) таким образом, чтобы модификации могли быть расщеплены in vivo для высвобождения исходного соединения. In vivo пролекарство легко подвергается химическим изменениям в физиологических условиях (например, при воздействии природного(ых) фермента(ов)), приводя к высвобождению фармакологически активного вещества. Пролекарства включают соединения формулы (I), при этом гидрокси-, амино- или карбоксигруппа формулы (I) соединения связывается с любой группой, которая может быть расщеплена in vivo для регенерации свободной гидроксильной, амино- или карбоксигруппы соответственно. Примеры пролекарства

включают сложные эфиры (например, производные ацетата, формата и бензоата) соединения формулы (I) или любое другое производное, которое после приведения к физиологическому значению pH или посредством действия фермента преобразуется в активное исходное лекарственное вещество. Известные методы для выбора и приготовления подходящих производных пролекарств описаны в данной области техники (см., например, Bundgaard. Design of Prodrugs. Elsevier, 1985).

Пролекарства могут быть введены таким же образом, как и активный ингредиент, в который они преобразуются, или могут доставляться в форме депо, например трансдермального пластыря или иного депо, предназначенного для обеспечения (за счет снабжения ферментом или другим подходящим реагентом) преобразования пролекарства в активный ингредиент постепенно с течением времени и доставки активного ингредиента в организм пациента. Настоящее изобретение также охватывает метаболиты. "Метаболит" соединения, раскрытый в настоящем контексте, является производным соединения, которое образуется при метаболизации соединения. Термин "активный метаболит" относится к биологически активному производному соединения, которое образуется при метаболизации соединения. Термин "метаболизированный" относится к сумме процессов, с помощью которых определенное вещество подвергается изменению в живом организме. Вкратце, на все соединения, присутствующие в организме, воздействуют находящиеся в организме ферменты для получения энергии и/или для их удаления из организма. Определенные ферменты вызывают определенные структурные изменения соединения. Например, цитохром P450 катализирует ряд окислительных и восстановительных реакций, в то время как уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты в ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфидрильные группы. Дополнительная информация о метаболизме содержится в работе The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996), pages 11-17.

Метаболиты соединения, раскрытые в данном контексте, могут быть определены либо путем введения соединения хозяину, либо путем анализа образцов ткани, взятых у хозяина, либо путем инкубации соединений с гепатоцитами in vitro и анализа полученных соединений. Оба способа хорошо известны в данной области техники.

Термин "носитель" относится к разбавителю, вспомогательному веществу и/или основе, с которыми вводится активное соединение. Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут содержать комбинации более чем одного носителя. Такие фармацевтические носители могут быть стерильными жидкостями, такими как вода, физиологические растворы, водные растворы декстрозы, водные растворы глицерина и масла, включая сульфированное масло, масла животного, растительного и синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.д. Вода или водные растворы, физиологические растворы и водные растворы декстрозы и глицерина предпочтительно используются в качестве носителей, в частности, для инъецируемых растворов. Подходящие фармацевтические носители описаны в работе "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin, 18th Edition. Термин "фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества" означает вспомогательное вещество, подходящее для приготовления фармацевтической композиции, которая является в целом безопасной, нетоксичной, является биологически неприемлемой или нежелательной и включает вспомогательное вещество, приемлемое для использования в ветеринарии, а также для фармацевтического назначения при лечении человека. "Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" в соответствии со значением, используемым в описании, включает как одно, так и более чем одно такое вспомогательное вещество.

Соединения настоящего изобретения могут быть составлены для введения любым удобным способом для использования в медицине человека и ветеринарной медицине, и изобретение, таким образом, включает в пределах своего объема фармацевтические композиции, содержащие соединения настоящего изобретения, предназначенные для использования в медицине человека и ветеринарной медицине. Такие композиции могут быть представлены для использования известным способом с помощью одного или более подходящих носителей. Приемлемые носители для терапевтического использования хорошо известны в фармацевтической области, и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985). Выбор фармацевтического носителя может быть сделан в зависимости от намеченного пути введения и стандартной фармацевтической практики. Фармацевтические композиции могут включать дополнительно к носителю любой(ые) подходящий(е) связующее(ие) вещество(а), лубрикант(ы), суспендирующее(ие) вещество(а), покрывающее(ие) вещество(а) и/или солюбилизирующее(ие) вещество(а).

Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I).

Несмотря на то что существует возможность введения соединения I в виде нерасфасованного лекарственного вещества, предпочтительно ввести активный ингредиент в фармацевтический состав, например, в котором вещество находится в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, выбранным с учетом намеченного пути введения и стандартной фармацевтической практики. Соответствующим образом, настоящее изобретение также предусматривает создание фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) или сольват, гидрат, энантиомер, диастереомер, N-оксид или их фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. Термин "носитель"

относится к разбавителю, вспомогательному веществу и/или основе, с которыми вводится активное соединение. Соединение формулы (I) может быть использовано в сочетании с другими препаратами и/или активными веществами. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает в дополнительном аспекте создание фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) или сольват, гидрат, энантиомер, диастереомер, N-оксид или их фармацевтически приемлемую соль, второе активное вещество и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции могут включать дополнительно к носителю любое подходящее связующее вещество, лубрикант, суспендирующее вещество, покрывающее вещество и/или солюбилизирующее вещество. Консерванты, стабилизаторы, красители и ароматизирующие вещества также могут быть предусмотрены в фармацевтической композиции. Также могут использоваться антиоксиданты и суспендирующие вещества.

Соединения настоящего изобретения могут быть измельчены с использованием известных способов измельчения, таких как влажный размол, для получения размера частиц, подходящего для формирования таблеток и других типов лекарственных форм. Тонкоизмельченные (в форме наночастиц) составы соединения настоящего изобретения могут быть приготовлены с использованием способов, известных в данной области техники, например см. WO 02/00196.

Пути введения и стандартные лекарственные формы.

Пути введения включают пероральный (например, таблетки, капсулы или проглатываемые растворы), топикальный, мукозальный (например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляции), назальный, парентеральный (например, инъекционная лекарственная форма), гастроинтестинальный, интраспинальный, интраперитонеальный, внутримышечный, внутривенный, внутриматочный, интраокулярный, интрадермальный, внутричерепной, интратрахеальный, интравагинальный, интрацеребровентрикулярный, интрацеребральный, подкожный, офтальмический (включая интравитреально или интракамерально, в камеру глаза), трансдермальный, ректальный, буккальный, эпидуральный и сублингвальный. Композиции настоящего изобретения могут быть специально составлены для любого из указанных путей введения. В предпочтительных примерах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции настоящего изобретения составлены в форме, которая подходит для пероральной доставки.

Существуют различные требования к композициям/лекарственным формам в зависимости от различных систем доставки. Следует понимать, что не все соединения должны вводиться одним и тем же путем. Аналогичным образом, если композиция включает более одного активного компонента, то в этом случае эти компоненты могут вводиться различными путями. В качестве примера фармацевтическая композиция настоящего изобретения может быть составлена для доставки, используя мини-насос или мукозально, например это могут быть назальный спрей или аэрозоль для ингаляции или проглатываемые растворы, или парентерально, при котором композиция составлена в виде инъекционной лекарственной формы для доставки, например, внутривенно, внутримышечно или подкожно. В альтернативном случае лекарственные формы могут быть составлены для доставки множественными путями.

В том случае, если лекарственное средство должно доставляться мукозально через гастроинтестинальную слизистую оболочку, оно должно сохранять стабильность во время прохождения через желудочно-кишечный тракт; например, оно должно быть устойчиво против протеолитического распада, стабильно при кислотном pH и устойчиво к детергентному действию желчных кислот. Например, соединение формулы (I) может быть покрыто слоем кишечнорастворимой оболочки. Материал слоя кишечнорастворимой оболочки может быть диспергирован или растворен либо в воде, либо в подходящем органическом растворителе. Могут быть использованы полимеры слоя кишечнорастворимой оболочки, один или более, отдельно или в сочетании с нижеприведенными веществами; например, растворы или дисперсии сополимеров метакриловой кислоты, ацетатфталат целлюлозы, ацетобутират целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат, поливинилацетата фталат, ацетат-тримеллитат целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза, шеллак или другой(ие) подходящий(ие) полимер(-) слоя кишечнорастворимой оболочки. По экологическим соображениям предпочтение может быть отдано процессу нанесения водных покрытий. В таких процессах нанесения водных покрытий наиболее предпочтительны сополимеры метакриловой кислоты.

В соответствующих случаях фармацевтические композиции могут быть введены путем ингаляции, в форме суппозиториев или пессариев, топикально в форме лосьона, раствора, крема, мази или присыпки, используя трансдермальный пластырь, перорально в форме таблеток, содержащих вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, или в форме капсул или вагинальных суппозиториев либо отдельно, либо в смеси со вспомогательными веществами, или в форме эликсиров, растворов или суспензий, содержащих ароматизирующие или красящие вещества, или они могут быть инъецированы парентерально, например внутривенно, внутримышечно или подкожно. При буккальном или сублингвальном введении композиции могут быть введены в форме таблеток или пастилок для рассасывания, рецептура которых может быть составлена обычным образом.

В том случае, если композиция настоящего изобретения должна быть введена парентерально, такое введение включает внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, внутриуретральное, интрастернальное (внутригрудинное), внутричерепное, внутримышеч-

ное или подкожное введение вещества и/или используя инфузионный метод.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть введены парентерально, например путем инфузии или инъекции. Фармацевтические композиции, подходящие для инъекции или инфузии, могут быть в форме стерильного водного раствора, дисперсии или стерильного порошка, содержащего активный ингредиент, отрегулированный, при необходимости, для приготовления такого стерильного раствора или дисперсии, подходящих для инфузии или инъекции. Этот препарат может быть выборочно инкапсулирован в липосомы. Во всех случаях конечная композиция должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения. Для повышения стабильности при хранении такие препараты также могут содержать консерванты с целью ингибирования роста микроорганизмов. Действие микроорганизмов может быть предотвращено путем добавления различных антибактериальных и противогрибковых веществ, например, парабена, хлорбутанола или аскорбиновой кислоты. Во многих случаях рекомендуется использование изотонических веществ, например сахаров, буферов и хлорида натрия, с целью обеспечения создания осмотического давления аналогичного давлению биологических жидкостей, в частности крови. Пролонгированное поглощение таких инъецируемых смесей может быть достигнуто путем введения замедляющих абсорбцию веществ, таких как стеарат алюминия или желатин.

Дисперсии могут быть приготовлены в жидком носителе или промежуточном соединении, таком как глицерин, жидкие полиэтиленгликоли, триацетинглицериновые масла и их смеси. Жидкий носитель или промежуточное соединение могут представлять собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль или аналогичные соединения), растительные масла, нетоксические сложные эфиры глицерина и их приемлемые смеси. Приемлемая текучесть может поддерживаться за счет образования липосом, введения приемлемого размера частиц в случае дисперсий или путем добавления поверхностно-активных веществ.

Для парентерального введения соединение может быть наиболее эффективно использовано в виде стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например достаточное количество солей или глюкозы, для приготовления раствора, являющегося изотоничным плазме крови. Водные растворы должны быть должным образом буферированы (предпочтительно до значения pH от 3 до 9), при необходимости. Приготовление приемлемых парентеральных рецептур в стерильных условиях легко осуществимо с использованием стандартных фармацевтических способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Стерильные инъецируемые растворы могут быть приготовлены путем смешивания соединения формулы (I) с подходящим растворителем и одним или более из вышеупомянутых носителей с последующим стерильным фильтрованием. В случае со стерильными порошками, подходящими для использования при приготовлении стерильных инъецируемых растворов, предпочтительные способы приготовления растворов включают сушку в вакууме и лиофилизацию, которые обеспечивают получение порошковых смесей антагонистов альдостероновых рецепторов и необходимых вспомогательных веществ для последующего приготовления стерильных растворов.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть выполнены в лекарственной форме для использования в медицине человека или в ветеринарии для введения инъекций (например, инъецирование или инфузия внутривенных болюсов, либо введение внутримышечно, подкожно или интратекально) и могут быть представлены в стандартной лекарственной форме в ампулах или в другой упаковке лекарственных средств для однократного приёма, или в упаковке лекарственных средств для многократного приёма с добавлением консервантов, при необходимости. Композиции для инъецирования могут быть в виде суспензий, растворов или эмульсий на масляной или водной основе и могут содержать такие рецептурные вещества, как суспендирующие, стабилизирующие, солюбилизирующие и/или диспергирующие вещества. Кроме того, активный ингредиент может быть в форме стерильного порошка для перевода сухой лекарственной формы в жидкую с использованием приемлемой основы, например стерильной, апирогенной воды до применения.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены (например, перорально или топикально) в виде таблеток, капсул, суппозиториев, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут содержать ароматизирующие и красящие вещества для немедленного, отсроченного, замедленного, длительного, прерывистого или контролируемого высвобождения. Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут быть представлены для использования в медицине человека или в ветеринарии в форме, приемлемой для перорального или буккального введения, например, в виде растворов, гелей, сиропов, жидкостей для полоскания рта или суспензий или сухих порошков для разведения водой или другой приемлемой основой до применения, выборочно с ароматизирующими или подкрашивающими веществами. Также могут использоваться твердые композиции, такие как таблетки, капсулы, таблетки для рассасывания, пастилки, пилюли, шарики, порошки, пасты, гранулы или готовые смеси. Твердые и жидкие композиции для перорального введения могут быть приготовлены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники. Такие композиции также могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ, которые могут находиться в твердой или жидкой форме.

Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или тапиоковый крахмал), гликолят крахмал натрия, кроскармеллозу натрия и некоторые сложные силикаты и гранулирующие связующие вещества, такие как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), сахароза, желатин и камедь.

Дополнительно могут быть включены смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, бегенат глицерина и тальк. Композиции могут быть введены перорально в виде таблеток, микрочастиц, минитаблеток, капсул, саше и пероральных растворов или суспензий, быстрого или контролируемого высвобождения или порошков для их приготовления. Дополнительно к новым твердым формам пантопразола в соответствии с настоящим изобретением, применяемого в качестве активного вещества, пероральные препараты могут выборочно включать различные стандартные фармацевтические носители и вспомогательные вещества, такие как связующие вещества, наполнители, буферы, лубриканты, глиданты, красители, разрыхлители, ароматизаторы, подсластители, поверхностно-активные вещества, разделительные составы при изготовлении таблеток, антиадгезивные вещества и покрытия. Некоторые вспомогательные вещества могут выполнять несколько функций в композициях, например действовать в качестве связующих веществ и разрыхлителей.

Примеры фармацевтически приемлемых разрыхлителей для пероральных композиций включают крахмал, прежелатинизированный крахмал, гликолят крахмала натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, альгинаты, смолы, поверхностно-активные вещества, шипучие композиции, водные алюмосиликаты и поперечно сшитый поливинилпирролидон.

Примеры фармацевтически приемлемых связующих веществ для пероральной композиции включают камедь; производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или гидроксиэтилцеллюлоза; желатин, глюкозу, декстрозу, ксилитол, полиметакрилаты, поливинилпирролидон, сорбитол, крахмал, прежелатинизированный крахмал, трагакант, ксантановую смолу, альгинаты, алюмосиликат магния, полиэтиленгликоль или бентонит.

Примеры фармацевтически приемлемых наполнителей для пероральной композиции включают лактозу, ангидролактозу, лактозу моногидрат, сахарозу, декстрозу, маннитол, сорбитол, крахмал, целлюлозу (в частности, микрокристаллическую целлюлозу), дигидро- или ангидро-кальция фосфат, кальций карбонат и кальций сульфат.

Примеры фармацевтически приемлемых лубрикантов, используемых в композиции в соответствии с настоящим изобретением, включают стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль, полимеры этиленоксида, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия и коллоидальную двуокись кремния.

Примеры применяемых фармацевтически приемлемых ароматизаторов для пероральных композиций включают синтетические ароматизаторы и натуральные ароматические масла, такие как экстракты масел, цветов и фруктов (например, бананов, яблок, вишни обыкновенной и персика) и их сочетаний, а также аналогичные ароматизаторы. Их использование зависит от многих факторов, наиболее важным из которых является органолептическая приемлемость для лиц, которые будут принимать фармацевтические композиции.

Примеры применяемых фармацевтически приемлемых красителей для пероральных композиций включают синтетические и натуральные красители, такие как двуокись титана, бета-каротин и экстракты из кожуры грейпфрута. Примеры применяемых фармацевтически приемлемых покрытий для пероральных композиций, используемых обычно для облегчения проглатывания, модифицирования свойств высвобождения, улучшения внешнего вида и/или маскирование вкуса композиций, включают гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и сополимеры акрилата/метакрилата.

Примеры применяемых фармацевтически приемлемых подсластителей для пероральных композиций включают аспартам, сахарин, сахарин натрия, цикламат натрия, ксилитол, маннитол, сорбитол, лактозу и сахарозу. Примеры фармацевтически приемлемых буферов включают лимонную кислоту, цитрат натрия, бикарбонат натрия, двухосновный фосфат натрия, оксид магния, карбонат кальция и гидроксид магния.

Примеры фармацевтически приемлемых поверхностно-активных веществ включают лаурилсульфат натрия и полисорбаты.

Твердые композиции аналогичного типа могут также быть использованы в качестве наполнителей в желатиновых капсулах. В этом отношении предпочтительные вспомогательные вещества включают лактозу, крахмал, целлюлозу, молочный сахар или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. В соотношении водных суспензий и/или эликсиров вещество может сочетаться с различными подсластителями или ароматизаторами, подкрашивающими веществами или красителями, с эмульгирующими и/или суспендирующими веществами и с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, и с их сочетаниями.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут также, например, быть приготовлены в форме суппозиториев, например, содержащих известные основы суппозиториев для применения в медицине человека или в ветеринарии, либо в виде пессариев, например, содержащих известные основы пессариев.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть выполнены в лекарственной форме для обеспечения местного применения для использования в медицине человека и ветеринарии в виде мазей, кремов, гелей, гидрогелей, лосьонов, растворов, шампуней, порошков (в том числе спреев или присыпок), пессариев, тампонов, спреев, примочек, аэрозолей, капель (например, глазных, ушных или носовых капель) или пуронов.

Для топического нанесения на кожу вещество в соответствии с настоящим изобретением может быть выполнено в лекарственной форме в виде приемлемой мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное, например, в смеси с одним или несколькими из нижеприведенных веществ: минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, соединение полиоксиэтилен-полиоксипропилен, эмульгирующий воск, моностеарат сорбитана, полиэтиленгликоль, жидкий парафин, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода. Такие композиции также могут содержать другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как полимеры, масла, жидкие носители, поверхностно-активные вещества, буферы, консерванты, стабилизаторы, антиоксиданты, увлажнители, смягчители, красители и ароматизаторы.

Примеры фармацевтически приемлемых полимеров, пригодных для таких топических композиций, включают акриловые полимеры; производные целлюлозы, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза; и природные полимеры, такие как альгинаты, трагакант, пектин, ксантан и цитозан.

Примеры фармацевтически приемлемых масел включают минеральные масла, кремнийорганические масла, жирные кислоты, спирты и гликоли. Примеры фармацевтически приемлемых жидких носителей включают воду, спирты или гликоли, такие как этанол, изопропанол, пропиленгликоль, гексиленгликоль, глицерин и полиэтиленгликоль или их смеси, в которых растворены или диспергированы псевдополиморфы, выборочно с добавлением нетоксичных анионных, катионных или неионных поверхностно-активных веществ и неорганических или органических буферных составов.

Примеры фармацевтически приемлемых консервантов включают бензоат натрия, аскорбиновую кислоту, сложные эфиры β-гидроксибензойной кислоты и различные антибактериальные и противогрибковые вещества, такие как растворители, например этанол, пропиленгликоль, бензиловый спирт, хлорбутанол, четвертичные аммониевые соли и парабены (такие как метилпарабен, этилпарабен и пропилпарабен).

Примеры фармацевтически приемлемых стабилизаторов и антиоксидантов включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), тиомочевину, токоферол и бутилгидроксианизол.

Примеры фармацевтически приемлемых увлажнителей включают глицерин, сорбитол, мочевину и полиэтиленгликоль.

Примеры фармацевтически приемлемых смягчителей включают минеральные масла, изопропилмиристат и изопропилпальмитат. Соединения также могут быть введены дермально или трансдермально, например, с использованием трансдермальных пластырей. Для офтальмического применения соединения могут быть выполнены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, pH-отрегулированном, стерильном физиологическом растворе или предпочтительно в виде растворов в изотоническом, pH-отрегулированном, стерильном физиологическом растворе, выборочно в сочетании с таким консервантом, как бензилалкония хлорид. Как указывалось, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены интраназально или путем ингаляции, и они приемлемым образом доставляются с помощью ингалятора сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из аэрозольного баллончика, насоса, пульверизатора или небулайзера с использованием приемлемого газа-вытеснителя, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, гидрофторалкана, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134AT) или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227EA), двуокиси углерода или иного приемлемого газа. В случае с распыляемыми под давлением аэрозолями единица дозирования может быть определена с помощью клапана, установленного на устройстве, для подачи дозированного количества лекарственного средства. Аэрозольный баллончик, насос, пульверизатор или небулайзер могут содержать раствор или суспензию активного соединения, например смесь этанола и газа-вытеснителя в качестве растворителя, которая может дополнительно содержать лубрикант, например сорбитан триолеат. Капсулы и картриджи (выполненные, например, из желатина) для использования в ингаляторах или инсуффляторах могут быть выполнены в лекарственной форме, содержащей порошковую смесь соединения и приемлемой порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Для топического введения путем ингаляции соединения в соответствии с настоящим изобретением могут доставляться для использования в медицине человека или ветеринарии с помощью небулайзера.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут содержать от 0,01 до 99% весовых долей активного материала.

Для топического введения, например, композиция обычно должна содержать 0,01-10%, более предпочтительно 0,01-1% активного материала.

Активные вещества также могут быть введены в виде липосомальных систем доставки, таких как малые моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультиламеллярные везикулы. Липосомы могут быть образованы из широкого разнообразия фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Фармацевтическая композиция или стандартная лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением может быть введена в соответствии с режимом введения и дозирования лекарственного средства, определенным путем проведения контрольного тестирования в свете вышеприведенных рекомендаций для достижения оптимальной активности при минимальной токсичности или минимальных побочных эффектах для конкретного пациента. Тем не менее, такая "точная настройка" терапевтического режима является стандартной в свете приведенных в настоящем описании рекомендаций.

Доза активных веществ в соответствии с настоящим изобретением может изменяться в зависимости от разнообразных факторов, таких как условия основного заболевания, состояние пациента, вес, пол и возраст, а также от способа введения. Эффективное количество для лечения может быть легко определено с помощью эмпирических способов, известных специалистам в данной области техники, например, путем создания матрицы доз и частоты введения и путем сравнения групп экспериментальных единиц или субъектов в каждой точке матрицы. Точное количество, вводимое пациенту, изменяется в зависимости от состояния и тяжести заболевания и физического состояния пациента. Измеряемое уменьшение интенсивности любого симптома или параметра заболевания может быть определено специалистами в данной области техники или врач может получить эту информацию от пациента.

Количество вводимого вещества может находиться в пределах от приблизительно 0,01 до приблизительно 25 мг/кг/сутки, предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг/сутки и наиболее предпочтительно от 0,2 до приблизительно 5 мг/кг/сутки. Очевидно, что фармацевтические рецептуры в соответствии с настоящим изобретением не должны в обязательном порядке содержать все количество вещества, являющегося эффективным для лечения заболевания, так как такое эффективное количество может быть достигнуто путем введения нескольких доз таких фармацевтических рецептур.

В предпочтительном примере осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) выполнены в виде капсул или таблеток, предпочтительно содержащих 10-200 мг соединений в соответствии с настоящим изобретением, их предпочтительно вводят пациенту при суммарной суточной дозе 10-300 мг, предпочтительно 20-150 мг и наиболее предпочтительно приблизительно 50 мг. Фармацевтическая композиция для парентерального введения содержит от приблизительно 0,01 до приблизительно 100% по весу активных веществ в соответствии с настоящим изобретением, исходя из 100% веса от общего веса фармацевтической композиции.

В целом, трансдермальные лекарственные формы могут содержать от приблизительно 0,01 до приблизительно 100% по весу активных веществ по сравнению со 100% общего веса лекарственной формы.

Фармацевтическая композиция или стандартная лекарственная форма может быть введена в виде однократной суточной дозы либо общая суточная доза может быть введена в разделенных дозах. Кроме того, может быть желательным совместное введение или последовательное введение другого соединения для лечения заболевания. С этой целью комбинированные активные компоненты выполняют в виде простой единицы дозирования.

Для проведения комбинированного лечения, при котором соединения представлены в виде отдельных лекарственных форм, соединения могут быть введены одновременно либо каждое соединение может быть введено с разнесением во времени. Например, соединение в соответствии с настоящим изобретением может быть введено утром, а антимускариновое соединение может быть введено вечером, или наоборот. Дополнительные соединения также могут быть введены через определенные интервалы. Порядок введения будет зависеть от различных факторов, таких как возраст, вес, пол, состояние здоровья пациента, тяжесть и этиология заболеваний, подлежащих лечению, путь введения, функционирование почек и печени пациента, история болезни пациента и чувствительность пациента к препарату. Может быть проведена тщательная настройка определения порядка введения соединения, и такая точная настройка является стандартной в свете данных в настоящем описании рекомендаций.

Описание настоящего изобретения

Синтез.

Соединения формулы (I) и их энантиомеры, диастереомеры, N-оксиды и фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с помощью известных способов, изложенных ниже в настоящем описании, при этом указанные способы образуют дополнительный аспект в соответствии с настоящим изобретением. Соединения настоящего изобретения могут быть приготовлены путем проведения реакций, как показано на нижеприведенных схемах, в дополнение к другим стандартным манипуляциям, которые описаны в литературе, приведены в виде примеров в экспериментальном разделе или известны специалистам в данной области техники. Исходные материалы, описание которых не приведено в данном документе, либо имеются на рынке, либо могут быть приготовлены путем проведения реакций, описанных в литературе или известных специалистам в данной области техники. Приведенные ниже примеры служат

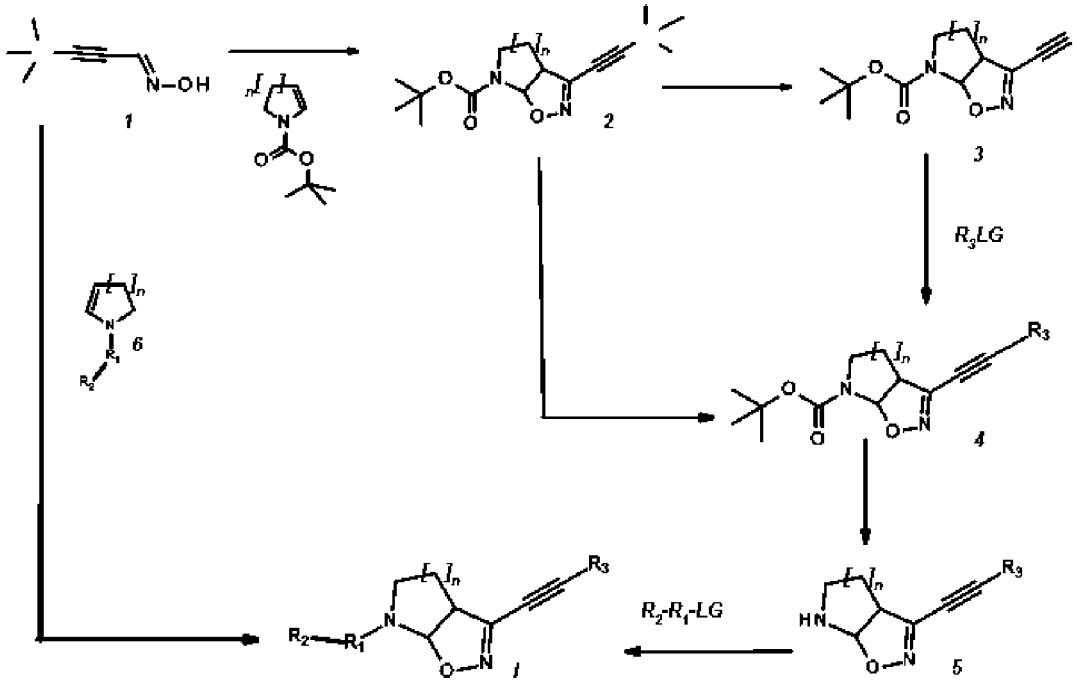
для более полного понимания настоящего изобретения, носят чисто иллюстративный характер и не должны рассматриваться как ограничивающие.

Специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что желательным может быть использование защищенных производных промежуточных соединений, используемых при приготовлении соединений формулы (I). Создание защитных групп и удаление защитных функциональных групп может быть осуществлено с помощью способов, известных в данной области техники (см., например, Green and Wuts Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley и Sons, New York, 1999).

Сокращение PG относится к "защитной группе", которую вводят в реактивную группу до выполнения определенных манипуляций, и которую затем удаляют. Примеры защитных групп для защиты реактивной группы включают ацетил-, трифторацетил-, бензоил-, этоксикарбонил-, N-трет-бутоксикарбонил- (BOC), N-бензилоксикарбонил- (Cbz), бензил-, метоксибензил-, 2,4-диметоксибензил-группы и для аминогруппы дополнительно фталил-группу для аминоалкиламино- или имино-группы; N-метоксиэтил- (MOM), N-бензилоксиметил- (BOM), N-(триметилсилил)этоксиметил- (SEM), N-трет-бутилдиметилсилоксиметил-, N-трет-бутилдиметилсилил- (TBDMS), N-триизопропилсилил- (TIPS), N-бензил-, N-4-метоксибензил (PMB), N-трифенилметил- (Tr), N-трет-бутоксикарбонил- (BOC), N-бензилоксикарбонил- (Cbz) или N-триметилсилилэтилсульфонил-группы (SES) для амидной группы; метокси-, бензилокси-, триметилсилил- (TMS), ацетил-, бензоил-, трет-бутил-, тритил-, бензил- или тетрагидропиранил (THP) группы для гидроксигруппы; или триметилсилил- (TMS), метил-этил-, трет-бутил-, бензил-, или тетрагидропиранил (THP) группы для карбоксильной группы.

Соединения настоящего изобретения в целом приготавливают в соответствии со следующей схемой, в которой группы R_1, R_2, R_3 и n имеют значения, определенные ранее в настоящем документе.

Схема 1



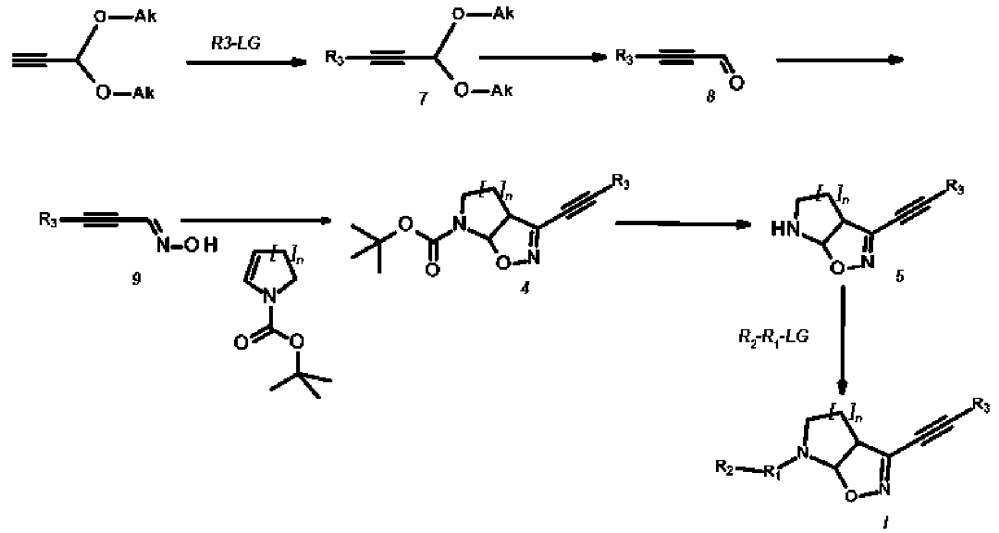
В некоторых случаях конечный продукт может быть далее модифицирован, например, путем манипуляции заместителями. Указанные манипуляции могут включать, в частности, реакции восстановления, окисления, алкилирования, ацилирования и гидролиза, которые известны специалистам в данной области техники. В некоторых случаях порядок проведения реакций в соответствии с вышеприведенными схемами может изменяться с целью ускорения реакции или предотвращения образования нежелательных продуктов реакции. Нижеприведенные примеры предназначены для более полного понимания настоящего изобретения. Указанные примеры являются исключительно иллюстративными и не должны истолковываться как ограничивающие настоящее изобретение.

Как показано на схеме 1, проводили реакцию силил-защищенного пропаргилальдегидоксима 1 с N-защищенными ненасыщенными циклическими аминами за счет 1,3-диполярного циклоприсоединения, с предшествующим образованием нитрилоксидных соединений путем галогенизации-удаления (см. например, Kanemasa, S.; Nishiuchi, M.; Kamimure, A.; Hori, K. J. Am. Chem. Soc. (1994), Vol. 116, p. 2324). Образованные из них соединения 2 могут далее вступать в реакцию с соединением R_3LG либо непосредственно, либо путем снятия защиты алкиновой субстанции, используя стандартные методологии (например, NaOH или Na_2CO_3 в MeOH, или тетрабутиламмоний фторид в ТГФ). LG означает замещаемую группу, такую как галоген, мезилат, тозилат, алкилсульфонат, трифлат или другие группы без ограничения. Указанную реакцию проводят, например, путем выполнения реакции Соногаширы (Chinchilla et al.,

Chem. Rev., (2007), Vol. 107 (3), p. 874-922) или аналогичной реакции с использованием палладиевого катализатора и йодида меди. После N-снятия защиты с использованием стандартных способов следует реакция с R_2-R_1-LG группой, где LG определено выше. Последняя процедура дериватизации может быть проведена с использованием стандартных способов, таких как, например, реакции Бухвальда, реакции ацилирования, реакции с алкил/арилизоцианатами, алкил/арилхлорформатом, хлорформамидами, восстановительное аминирование, алкилирование или любой вид реакции N-дериватизации, которые предназначены для формирования соединений в соответствии с формулой (I) и которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Указанная последняя реакция также может быть проведена путем предшествующего формирования подходящих промежуточных соединений, например N-производного хлорсульфонила или хлоркарбонила промежуточного соединения 5.

В другом случае соединения настоящего изобретения могут быть приготовлены в соответствии со схемой 2.

Схема 2



В соответствии со схемой 2 R_3 группу вводят в начале пути синтеза путем проведения реакции Соногаширы или реакции, подобной реакции Соногаширы, диалкил- или циклического ацеталя пропиолальдегида с соответствующим алкилирующим, арилирующим или дериватизирующим R_3-LG реагентом, где LG - замещаемая группа в соответствии с данным выше определением.

Синтез других соединений, описание которых не приведено в контексте общего описания выше, должным образом описан в нижеприведенной экспериментальной части настоящего изобретения.

Соединения свободных оснований в соответствии с формулой (I), их диастереомеры или энантиомеры могут быть преобразованы в соответствующие фармацевтически приемлемые соли при стандартных условиях хорошо известных в данной области техники. Например, свободное основание растворяют в подходящем органическом растворителе, таком как метанол, обработанном, например, одним эквивалентом малеиновой или щавелевой кислоты, одним или двумя эквивалентами соляной кислоты или метансульфоновой кислоты и затем концентрируют под вакуумом для получения соответствующей фармацевтически приемлемой соли. Затем остаток может быть очищен путем рекристаллизации из приемлемого органического растворителя или смеси органических растворителей, таких как метанол/простой диэтиловый эфир.

N-оксиды соединений в соответствии с формулой (I) могут быть синтезированы с помощью простых процессов окисления, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Приготовление соединения общей формулы (I).

Если не указано иное, одна или более таутомерных форм соединений примеров, описание которых приведено ниже, могут быть приготовлены in situ и/или выделены. Все таутомерные формы соединений примеров, описание которых приведено ниже, должны рассматриваться как раскрытые.

Изобретение проиллюстрировано с помощью нижеприведенных примеров, в которых могут быть использованы следующие аббревиатуры:

AcOH - уксусная кислота,

AN - ацетонитрил,

BOC - трет-бутилоксикарбонил конц. концентрированный,

DCM - дихлорметан,

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,

DMF - N,N-диметилформамид,

DMSO - диметил сульфоксид,

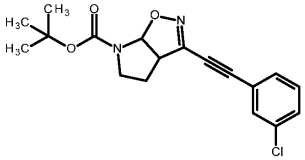
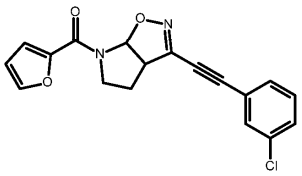
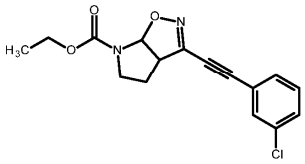
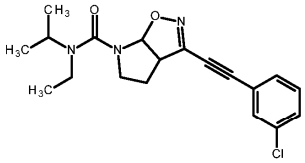
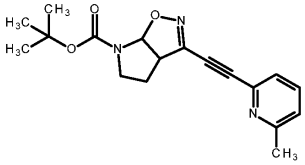
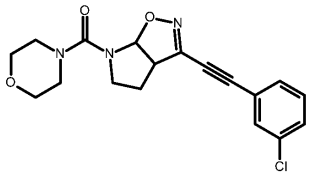
DPPF - 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен,

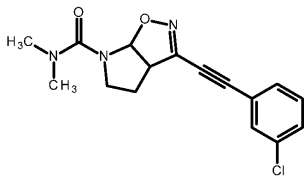
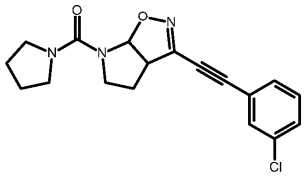
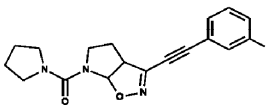
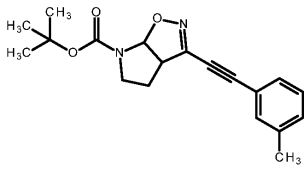
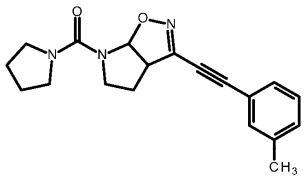
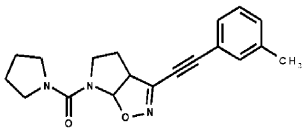
EI - электронная ионизация,
ESI - электрораспылительная ионизация,
EtOAc - этилацетат,
EtOH - этанол,
HATU - 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат,
HCl - соляная кислота,
HCOOH - муравьиная кислота,
HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография,
HPLC-MS - HPLC в сочетании с масс-спектрометрией,
i.vac. - в вакууме,
MeOH - метанол,
MS - масс-спектрометрия,
MW - молекулярный вес,
NaOH - гидроксид натрия,
NH_4OH - гидроксид аммония (30% аммония в воде),
PE - простой петролейный эфир,
R_f - величина удерживания (из тонкослойной хроматографии),
RT - комнатная температура,
R.sub.t - время удерживания (из ВЭЖХ),
TBTU - 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний тетрафторборат,
THF - тетрагидрофуран,
TEA - триэтиламин,
TFA - трифторуксусная кислота,
THF - тетрагидрофуран.

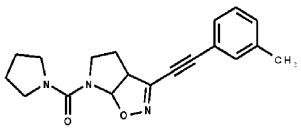
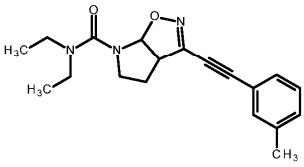
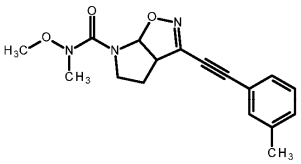
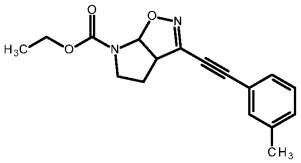
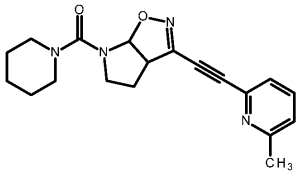
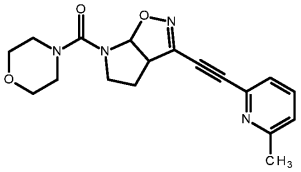
В табл. 1 проиллюстрирован ряд иллюстративных соединений в соответствии с настоящим изобретением по общей формуле (I), которые были приготовлены в соответствии со схемой 1 или 2.

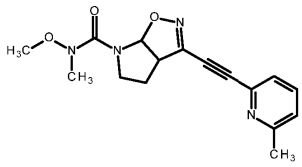
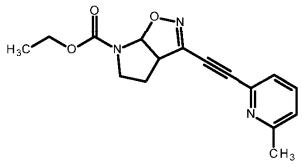
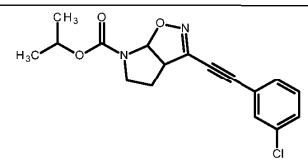
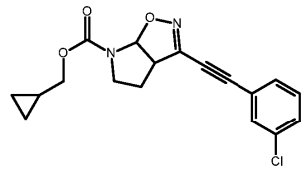
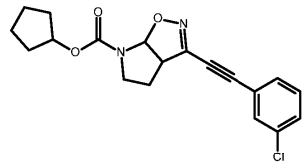
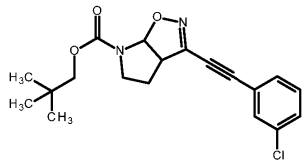
Таблица 1

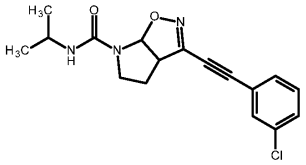
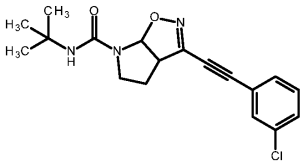
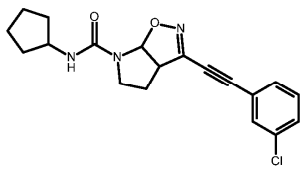
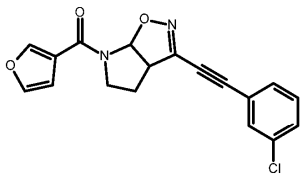
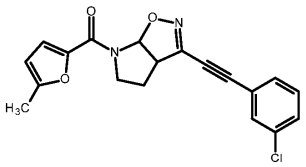
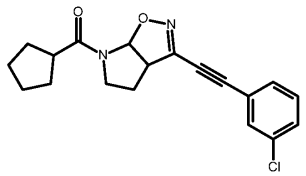
Иллюстративные соединения в соответствии с настоящим изобретением

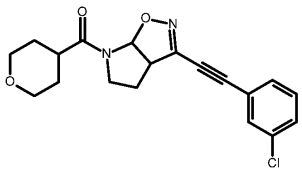
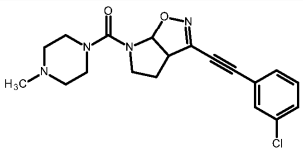
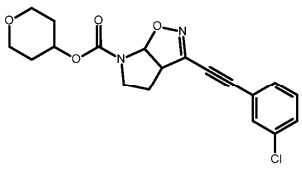
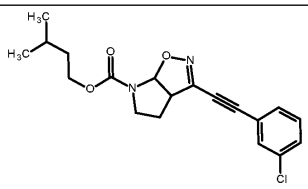
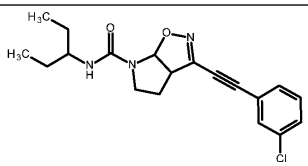
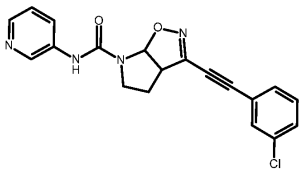
Пример	Структура	Химическое наименование	ВЭЖХ-МС $(M+H)^+$
1		t-бутил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат	347,11
2		3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(фуран-2ил)метанон	341,77
3		этил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат	319,76
4		3-(3-хлорфенилэтинил)-N-этил-N-изопропил-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид	360,86
5		t-бутил-3-[(6-метил-2-пиридил)этинил]-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат	328,38
6		3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(морфолин-4-ил)метанон	360,81

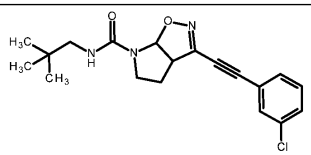
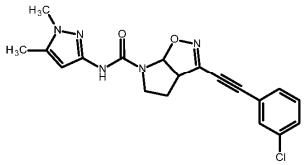
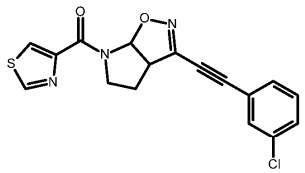
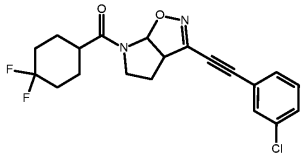
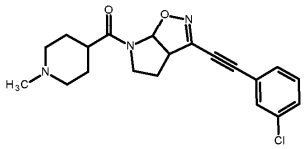
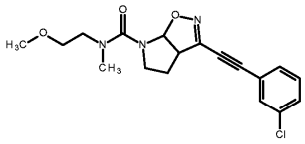
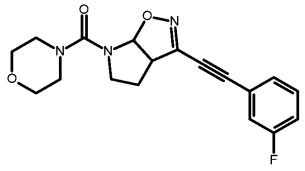
7		3-(3-хлорфенилэтинил)-N,N-диметил-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид	318,78
8		3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(пиперидин-1-ил)метанон	358,84
9		3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(пирролидин-1-ил)метанон	344,81
10		t-бутил-3-(3-метилфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат	327,40
11		3-(3-метилфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(пирролидин-1-ил)метанон	324,40
12		3-(3-метилфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(пиперидин-1-ил)метанон	338,42

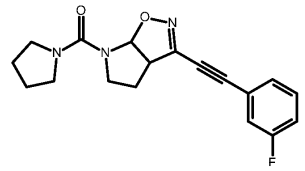
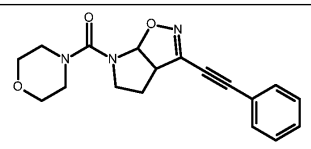
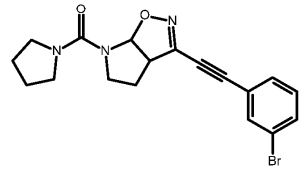
13		3-(3-метилфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(морфолин-4-ил)метанон	340,40
14		N,N-диэтил-3-(3-метилфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид	326,41
15		N-метокси-N-метил-3-(3-метилфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид	314,36
16		этил-3-(3-метилфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат	299,34
17		3-[(6-метил-2-пиридил)этинил]-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(пиперидин-4-ил)метанон	339,42
18		3-[(6-метил-2-пиридил)этинил]-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(морфолин-4-ил)метанон	341,37

19		N-метокси-N-метил-3-[(6-метил-2-пиридил)этинил]-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид	315,35
20		этил-3-[(6-метил-2-пиридил)этинил]-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат	300,33
21		изопропил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат	333,1
22		циклопропилметил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат	345,8
23		циклопентил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат	[2M+Na] = 739,4
24		2,2-диметилпропил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат	[2M+Na] = 743,6

25		3-(3-хлорфенилэтинил)-N-(пропан-2-ил)-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид	332,1
26		N-t-бутил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид	346
27		3-(3-хлорфенилэтинил)-N-циклопентил-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид	358,1
28		3-(3-хлорфенилэтинил)-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(фуран-3-ил)метанон	341,5
29		3-(3-хлорфенилэтинил)-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(5-метилфуран-2-ил)метанон	355,1
30		3-(3-хлорфенилэтинил)-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(циклопентил)метанон	343,1

31		3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(оксан-4-ил)метанон	359,1
32		3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон	373,3
33		4-оксанил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат	[2M+Na] = 771,3
34		3-метилбутил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат	[2M+Na] = 743,3
35		3-(3-хлорфенилэтинил)-N-(пентан-3-ил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид	360
36		3-(3-хлорфенилэтинил)-N-(пиридин-3-ил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид	367,2

37		3-(3-хлорфенилэтинил)-N-(2,2-диметилпропил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид	360,2
38		3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(1,5-диметил-1H-pyrazol-3-ил)метанон	369,1
39		3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(тиазол-4-ил)метанон	358,1
40		3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-[4-(1,1-дифторциклогексил)]метанон	[2M+Na] = 807,3
41		3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(1-метил-пиперидин-4-ил)метанон	372,3
42		3-(3-хлорфенилэтинил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид	[2M+Na] = 745,3
43		3-(3-фторфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(морфолин-4-ил)метанон	344,54

44		3-(3-фторфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(пирролидин-1-ил)метанон	328,54
45		3-фенилэтинил-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(морфолин-4-ил)метанон	326,55
46		3-(3-бромфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(пирролидин-1-ил)метанон	389,71

^{1}H-ЯМР данные по отдельным вышеприведенным соединениям содержатся в табл. 2.

Таблица 2

Выборочные данные ^{1}H-ЯМР

Пример	^{1}H-ЯМР
1	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,20 (br. s., 2H) 2,90 - 3,09 (m, 1H) 3,61 - 3,71 (m, 1H) 4,15 (br. s., 1H) 6,18 - 6,37 (m, 1H) 7,45 - 7,53 (m, 1H) 7,57 - 7,63 (m, 2H) 7,74 (s, 1H)
2	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2,22 (d, 1H) 2,42 (br. s., 1H) 3,33 (br. s., 1H) 4,11 (br. s., 1H) 4,38 (dd, 1H) 6,56 (dd, 1H) 6,88 (d, 1H) 7,30 (br. s., 1H) 7,32 - 7,38 (m, 1H) 7,41 - 7,49 (m, 2H) 7,56 (t, 1H) 7,61 (s, 1H)
3	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,22 (t, 3H) 2,23 (br. s., 2H) 2,95 - 3,15 (m, 1H) 3,66 - 3,76 (m, 1H) 4,05 - 4,24 (m, 3H) 6,32 (br. s., 1H) 7,46 - 7,53 (m, 1H) 7,56 - 7,63 (m, 2H) 7,75 (t, 1H)
4	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,16 (t, 3H) 1,22 (t, 6H) 2,18 (tt, 1H) 2,29 (dd, 1H) 3,09 - 3,35 (m, 3H) 3,76 (dd, 1H) 3,92 (t, 1H) 4,13 (spt, 1H) 6,59 (d, 1H) 7,30 - 7,36 (m, 1H) 7,39 - 7,46(m, 2H) 7,54 (t, 1H)
6	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2,10 - 2,23 (m, 1H) 2,30 (dd, 1H) 3,18 (td, 1H) 3,43 - 3,50 (m, 4H) 3,73 (m, 4H) 3,87 - 3,98 (m, 2H) 6,57 (d, 1H) 7,33 (dd, 1H) 7,43 (m, 2H) 7,54 (s, 1H)
7	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2,08 - 2,22 (m, 1H) 2,25 - 2,34 (m, 1H) 2,96 (s, 6H) 3,25 (td, 1H) 3,80 (dd, 1H) 3,92 (dd, 1H) 6,60 (s, 1H) 7,30 - 7,37 (m, 1H) 7,38 - 7,47 (m, 2H) 7,54 (t, 1H)
8	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,49 - 1,71 (m, 6H) 2,09 - 2,22 (m, 1H) 2,23 - 2,32 (m, 1H) 3,21 (td, 1H) 3,37 (m, 4H) 3,82 (dd, 1H) 3,91 (dd, 1H) 6,61 (d, 1H) 7,33 (dd, 1H) 7,38 - 7,47 (m, 2H) 7,54 (t, 1H)
9	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,80 - 1,98 (m, 4H) 2,11 - 2,24 (m, 1H) 2,31 (dd, 1H) 3,26 (td, 1H) 3,41-3,49 (m, 2H) 3,49 - 3,57 (m, 2H) 3,88 (dd, 1H) 3,94 (dd, 1H) 6,62 (d, 1H) 7,33 (dd, 1H) 7,38 - 7,47 (m, 2H) 7,54 (t, 1H)
10	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,09 - 2,29 (m, 2H) 2,33 (s, 3H) 2,86 - 3,09 (m, 1H) 3,57 - 3,72 (m, 1H) 4,14 (br. s., 1H) 6,15 - 6,37(m, 1H) 7,30 - 7,43 (m, 3H) 7,45 (s, 1H)
11	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,79 - 1,97 (m, 4H) 2,16 (m, 1H) 2,32 (dd, 1H) 2,37 (s, 3H) 3,26 (td, 1H) 3,40 - 3,48 (m, 2H) 3,48 - 3,59 (m, 2H) 3,87 (dd, 1H) 3,93 (dd, 1H) 6,59 (d, 1H) 7,20 - 7,31 (m, 2H) 7,31 - 7,40 (m, 2H)
13	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2,16 (m, 1H) 2,33 (dd, 1H) 2,38 (s, 3H) 3,19 (td, 1H) 3,43 - 3,50 (m, 4H) 3,68 - 3,77 (m, 4H) 3,86 - 3,99 (m, 2H) 6,54 (d, 1H) 7,21 - 7,32 (m, 2H) 7,34 - 7,41 (m, 2H)
14	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,19 (t, 6H) 2,10 - 2,23 (m, 1H) 2,32 (dd, 1H) 2,38 (s, 3H) 3,22 (td, 1H) 3,26 - 3,43 (m, 4H) 3,79 (dd, 1H) 3,91 (dd, 1H) 6,57 (d, 1H) 7,21 - 7,31 (m, 2H) 7,33 - 7,40 (m, 2H)
16	(400 MHz, DMSO-d6 343 K) δ ppm 1,24 (t, 3H) 2,16 - 2,25 (m, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,99 - 3,10 (m, 1H) 3,65 - 3,76 (m, 1H) 4,14 (q, 2H) 4,06 - 4,31 (m, 1H) 6,30 (d, 1H) 7,28 - 7,42 (m, 3H) 7,42 - 7,46 (m, 1H)

17	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,58 - 1,70 (m, 6H) 2,08 - 2,21 (m, 1H) 2,34 (dd, 1H) 2,61 (s, 3H) 3,19 (td, 1H) 3,32 - 3,43 (m, 4H) 3,81 (dd, 1H) 3,94 (dd, 1H) 6,60 (d, 1H) 7,20 (d, 1H) 7,41 (d, 1H) 7,62 (t, 1H)
18	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2,02 - 2,22 (m, 1H) 2,35 (dd, 1H) 2,58 (s, 3H) 3,15 (td, 1H) 3,35 - 3,52 (m, 4H) 3,63 - 3,78 (m, 4H) 3,86 (dd, 1H) 3,96 (dd, 1H) 6,55 (d, 1H) 7,19 (d, 1H) 7,39 (d, 1H) 7,61 (t, 1H)
19	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2,18 (m, 1H) 2,42 (dd, 1H) 2,63 (s, 3H) 3,15 (s, 3H) 3,34 (td, 1H) 3,69 (s, 3H) 3,90 (dd, 1H) 4,01 (dd, 1H) 6,66 (d, 1H) 7,23 (d, 1H) 7,43 (d, 1H) 7,65 (t, 1H)
20	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,28 - 1,38 (m, 3H) 2,11 - 2,28 (m, 1H) 2,40 (dd, 1H) 2,60 (s, 3H) 3,22 (td, 1H) 3,73 - 3,93 (m, 1H) 3,93 - 4,08 (m, 1H) 4,24 (d, 2H) 6,28 - 6,52 (m, 1H) 7,20 (d, 1H) 7,40 (d, 1H) 7,57 - 7,66 (m, 1H)

В нижеприведенных примерах проиллюстрирован ряд соединений общей формулы (I) в соответствии с приведенным выше описанием. Указанные примеры являются исключительно иллюстративными и ни в коей мере не предусматривают ограничение объема настоящего изобретения. Реагенты и исходные материалы доступны специалистам в данной области техники.

Пример 6 (способ 1 - эталонная схема 2).

3-(3-Хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(морфолин-4-ил)метанон

1-хлор-3-(3,3-диэтоксипроп-1-инил)бензол (промежуточное соединение 6a).

Смесь 1-хлор-3-йодбензола (4 г, 16,8 ммоль), пропаргилальдегид диэтил ацеталя (2,66 мл, 18,5 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорида (295 мг, 0,42 ммоль), йодида меди (160 мг, 0,84 ммоль) и триэтиламина (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Через 4 ч реакционную смесь быстро охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом, затем промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали до сухого состояния в вакууме. Остаток очищали методом автоматизированной флэш-хроматографии (Horizon®TM-Biotage; простой петролейный эфир:этилацетат, 97:3) и получали 4 г указанного в заголовке соединения в виде жидкого масла желтоватого цвета. Выход: 100%.

MS: $[M+H]^+$=239,32.

3-(3-Хлорфенил)проп-2-инал (промежуточное соединение 6b).

К раствору промежуточного соединения 6a (4 г, 16,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) добавляли 38,8 мл воды и 7,7 мл трифторуксусной кислоты. Через 4 ч перемешивания добавляли 4 эквивалента трифторуксусной кислоты. Через 24 ч конверсия завершалась; 2 слоя разделяли, органический слой промывали водой, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали до сухого состояния в вакууме для получения указанного в заголовке соединения в виде масла желтовато-коричневатого цвета, используемого без дополнительной очистки на следующем этапе.

MS: $[M+H]^+$=165,35.

3-(3-Хлорфенил)проп-2-инал оксим (промежуточное соединение 6c).

Смесь 3-хлорфенилпропаргилальдегида (22,8 г, 139 ммоль), гидроксиламин гидрохлорида (416 ммоль, 28,9 г), этилацетата (200 мл) и воды (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили H_2O, экстрагировали Et_2O:EtOAc, промывали рассолом, выпаривали до сухого состояния в вакууме и получали 24 г указанного в заголовке соединения (син:анти 1:1) в виде пастообразного твердого вещества коричневатого цвета. Светло-коричневой остаток использовали без дополнительной очистки на следующем этапе. Выход: 96,4%.

MS: $[M+H]^+$=180,16.

трет-Бутил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение 6d).

К раствору промежуточного соединения 6c (20,68 ммоль, 3,72 г) в N,N-диметилформамиде (40 мл) добавляли N-хлорцуксинимид (23,64 ммоль, 3,16 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли воду и водный слой экстрагировали Et_2O. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (40 мл) и охлаждали при 0°C, затем добавляли трет-бутил 2,3-дигидропиррол-1-карбоксилат (5,91 ммоль, 1 г) с последующим добавлением TEA (17,73 ммоль, 1,79 г, 2,47 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Далее добавляли воду, две фазы разделяли, органический слой промывали водой и рассолом и высушивали над Na_2SO_4. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный остаток очищали методом автоматизированной флэш-хроматографии (Isolera® Biotage, картридж SNAP100), элюируя градиентом этилацетата:простого петролейного эфира от 5 до 50% этилацетата. Указанный в заголовке продукт

(1,1 г) выделяли в виде твердого вещества коричневатого цвета.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-4,5,6,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол (промежуточное соединение 6e).

К раствору трет-бутил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 6d, 2,88 ммоль, 1 г) в $CHCl_3$ (40 мл), перемешиваемом при 0°C добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (28,84 ммоль, 3,288 г, 2,208 мл) и смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч. Протекание реакции проверяли методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, проверка показала правильный $(M+H)^+$ пик. Смесь охлаждали при 0-5°C и подщелачивали NaOH до значения pH 9. Далее добавляли воду, две фазы разделяли, органический слой промывали водой и рассолом, высушивали над Na_2SO_4. Растворитель удаляли в вакууме и получали указанный в заголовке продукт (0,7 г, 98,4%) в виде масла коричневого цвета, которое использовали без очистки на следующем этапе.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(морфолин-4-ил)метанон.

К раствору 3-(3-хлорфенилэтинил)-4,5,6,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазола (промежуточное соединение 6e, 0,6 г, 2,4 ммоль) в дихлорметане (40 мл) и триэтиламине (0,63 мл, 2,8 ммоль) добавляли по каплям 4-морфолинкарбонил хлорид (0,42 мл, 3,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч. Далее реакционную смесь вливали в воду, органический слой отделяли, высушивали над $Na2SO_4$ и выпаривали до сухого состояния в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (SP1® Biotage), элюируя градиентом простого петролейного эфира:этилацетата 9:1 to 6:4, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (выход: 0,45 г, 51%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 2,10-2,23 (m, 1H), 2,30 (dd, 1H), 3,18 (td, 1H), 3,43-3,50 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 3,87-3,98 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (s, 1H).

MS: $[M+H]^+$=239,32.

Пример 6a.

Менее полярный энантиомер 3-(3-хлорфенилэтинил)-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-морфолинометанон.

Пример 6b.

Более полярный энантиомер 3-(3-хлорфенилэтинил)-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-морфолинометанон.

Иллюстративные соединения 6a и 6b были получены методом очистки хиральной ВЭЖХ из соединения примера 6.

Пример 20. (способ 2 - эталонная схема 1).

Этил-3-[(6-метил-2-пиридил)этинил]-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат.

N-Гидрокси-3-триметилсилил-проп-2-инимидоил хлорид (промежуточное соединение 20a).

К раствору 3-триметилсилилпроп-2-инал оксима (Carreira, Erick M.; Lohse-Fraefel, Nina, Organic Letters, (2005), Vol. 7, No. 10, p. 2011-2014, 68 г, 11,9 ммоль) в 11,9 мл диметилформамида, перемешиваемому при комнатной температуре, добавляли N-хлорцуксинимид (1,99 г, 14,8 ммоль). Через 4 ч перемешивания раствор вливали в воду и экстрагировали Et_2O. После обычной процедуры выделения продукта реакции остаток (2,09 г) был использован в том виде, в котором он был получен, на следующем этапе.

трет-Бутил-3-[(триметилсилил)этинил]-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение 20b).

Раствор TEA (0,554 мл, 3,85 ммоль) в 9,4 мл дихлорметана добавляли по каплям к раствору соединения 20a (1,67 г, 2,57 ммоль) и трет-бутил 2,3-дигидропиррол-1-карбоксилата (600 мг, 2,57 ммоль) в 42 мл дихлорметана, перемешиваемому при 0°C. Далее реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч; затем смесь разводили холодной водой. Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4, выпаривали до сухого состояния под вакуумом. Неочищенный продукт очищали методом автоматизированной флэш-хроматографии (SP1®TM-Biotage; простой петролейный эфир:этилацетат в градиенте от 5:5 до 0:10) и получали 641 мг указанного в заголовке продукта. Выход: 67%.

трет-Бутил-3-[(6-метилпиридин-2-ил)этинил]-3а,4,5,6а-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение 20c).

К раствору промежуточного соединения 20b (200 мг, 0,65 ммоль) и 2-бром-6-метилпиридина (81,1 мкл, 0,72 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл), дегазированному потоком азота, в следующем порядке быстро добавляли тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (22,5 мг, 0,02 ммоль), тетрабутиламмоний фторид (186 мг, 0,713 ммоль) и ацетат натрия (106 мг, 1,3 ммоль). Смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 10 мин. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали методом автоматизированной флэш-хроматографии (SP1®TM-Biotage) с использованием простого петролейного эфира:этилацетата в градиенте от 8:2 до 3:7. Указанный в заголовке продукт выделяли в виде масла коричневатого цвета (212 мг, 54,2%).

3-[(6-Метилпиридин-2-ил)этинил]-4,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол (промежуточное соединение 20d).

Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием способа, указанного выше для промежуточного соединения 6e, но при этом заменяя промежуточное соединение 6d промежуточным соединением 20c. После стандартной процедуры выделения продукта реакции остаток очищали методом автоматизированной флэш-хроматографии (Horizon®TM-Biotage; простой петролейный эфир:этилацетат в градиенте от 98:2 до 9:1) и получали указанное в заголовке соединение. Выход: 95,9%.

Этил-3-[(6-метил-2-пиридил)этинил]-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения 20d (60 мг, 0,26 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) добавляли TEA (0,08 мл) и затем по каплям - этил хлорформат (38,1 мкл, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Далее реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали методом автоматизированной флэш-хроматографии (SP1®TM-Biotage) с использованием простого петролейного эфира:этилацетата в градиенте от 9:1 до 4:6. Указанный в заголовке продукт выделяли в виде масла коричневатого цвета, которое далее очищали методом препаративной ВЭЖХ и получали указанный в заголовке продукт. Выход: 25,3%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 1,28-1,38 (m, 3H), 2,11-2,28 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,22 (td, 1H), 3,73-3,93 (m, 1H), 3,93-4,08 (m, 1H), 4,24 (d, 2H), 6,28-6,52 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,57-7,66 (m, 1H).

Альтернативный способ синтеза промежуточного соединения 20c.

трет-Бутил-3-этинил-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение 20e).

К раствору промежуточного соединения 20b (530 мг, 1,72 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли K_2CO_3 (713 мг, 5,16 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, проверяли методом ВЭЖХ-МС, вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Указанное в заголовке соединение получали путем очистки методом автоматизированной колоночной флэш-хроматографии (SP1®TM-Biotage) с использованием простого петролейного эфира:этилацетата в градиенте от 7:3 до 6:4. Получали бесцветное масло (406 мг, 49,2%).

трет-Бутил-3-[(6-метилпиридин-2-ил)этинил]-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение 20c).

К раствору промежуточного соединения 20e (200 мг, 0,85 ммоль) и 2-бром-6-метилпиридина (106 мкл, 0,93 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл), дегазированном потоком азота, быстро добавляли в следующем порядке тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (29,3 мг, 0,025 ммоль) и ацетат натрия (139 мг, 1,7 ммоль) и смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 10 мин. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали методом автоматизированной флэш-хроматографии (SP1®TM-Biotage) с использованием простого петролейного эфира:этилацетата в градиенте от 8:2 to 3:7. Указанный в заголовке продукт выделяли в виде масла коричневатого цвета (212 мг, 54,2%).

Начиная с промежуточного соединения 6e (в виде гидрохлорида), нижеприведенные соединения были получены следующим образом.

Пример 21.

Изопропил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (21 мкл, 0,15 ммоль) с последующим добавлением изопропил хлорформата 1,0 M в толуоле (127 мкл, 0,12 ммоль). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 55 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (гексан:этилацетат 6:4) с поглощением на силикагеле в смеси 5% MeOH в этилацетате. Фильтрат концентрировали под вакуумом и получали 11,4 мг (38 % выход) указанного в заголовке продукта.

MS: $[M+H]^+$=333,1, [2M+Na]=687,3;

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77-7,73 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,35-6,26 (m, 1H), 4,89-4,78 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,23 (d, 6H).

Пример 22.

Циклопропилметил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (21 мкл, 0,15 ммоль) с после-

дующим добавлением циклопропилметил хлорформата (17 мг, 0,12 ммоль). Перемешивание продолжалось при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 48 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (гексан:этилацетат 4:6) с поглощением на силикагеле в смеси 5% MeOH в этилацетате. Фильтрат концентрировали под вакуумом и получали 18,6 мг (50 % выход) указанного в заголовке продукта.

MS: $[M+H]^+$=345,8

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77-7,74 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,23-4,11 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,14-2,97 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,21-1,07 (m, 1H), 0,53 (d, 2H), 0,35-0,26 (m, 2H).

Пример 23.

Циклопентил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (21 мкл, 0,15 ммоль) с последующим добавлением циклопентил хлорформата (16 мкл, 0,13 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 54 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя этилацетат:дихлорметан:гексан 3:1:1 в качестве элюента. Получали 27 мг указанного в заголовке соединения в виде густого масла желтого цвета (71% выход).

MS: [2M+Na]=739,4.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78-7,73 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,26-4,11 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,14-2,95 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 6H).

Пример 24.

2,2-Диметилпропил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (21 мкл, 0,15 ммоль) с последующим добавлением неопентил хлорформата (19 мкл, 0,13 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл, 4×). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 48 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя этилацетат:дихлорметан:гексан 3:1:1 в качестве элюента. Получали 33 мг указанного в заголовке соединения в виде густого масла желтого цвета (86 % выход).

MS: [2M+Na]=743,6.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 1H), 6,40-6,26 (m, 1H), 4,28-4,10 (m, 1H), 3,89-3,62 (m, 3H), 3,22-2,95 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 0,97-0,90 (m, 9H).

Пример 25.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-N-(пропан-2-ил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 1,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,45 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (32 мкл, 0,23 ммоль) с последующим добавлением изопропил изоцианата (10 мкл, 0,11 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 24 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 41 мг неочищенного продукта. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ для получения 23 мг указанного в заголовке соединения (66% выход).

MS: $[M+H]^+$=332,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75 (t, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,09 (dd, 6H).

Пример 26.

N-трет-Бутил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,45 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (49 мкл, 0,35 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил изоцианата (17 мкл, 0,14 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 24 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали ди-

хлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 45 мг неочищенного продукта. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом:гексаном 1:1. Собранные связанные фракции поглощали гексаном и окончательно очищали методом препаративной ТСХ (этилацетат:гексан 1:9), с поглощением на силикагеле в смеси 5% MeOH в этилацетате. Фильтрат концентрировали под вакуумом и получали 14 мг (33 % выход) указанного в заголовке продукта.

MS: $[M+H]^+$=346.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75 (t, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).

Пример 27.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-N-циклопентил-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,45 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (35 мкл, 0,25 ммоль) с последующим добавлением циклопентил изоцианата (14 мкл, 0,12 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 24 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 48 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от гексана:этилацетата 9:1 до этилацетата. Собранные связанные фракции выпаривали до сухого состояния, поглощали гексаном, очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (гексан:этилацетат 9:1) и окончательно методом препаративной ВЭЖХ для получения 14 мг (36% выход) указанного в заголовке продукта.

MS: $[M+H]^+$=358,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77-7,73 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,10 (t, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,53-1,37 (m, 4H).

Пример 28.

3-(3-Хлорфенил)этинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(фуран-3-ил)метанон.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (21 мкл, 0,14 ммоль) с последующим добавлением фуран-3-карбонил хлорида (17 мг, 0,12 ммоль). Перемешивание продолжалось при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 53 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с последующим очищением методом препаративной ТСХ (гексан:этилацетат 2:8) с поглощением на силикагеле в смеси 5% MeOH в этилацетате. Фильтрат выпаривали под вакуумом и получали 22,4 мг указанного в заголовке продукта (62% выход).

MS: $[M+H]^+$= 341,5.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,30-8,14 (m, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,69-6,54 (m, 1H), 4,36-4,07 (m, 2H), 3,14-2,98 (m, 1H), 2,38-2,15 (m, 2H).

Пример 29.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(5-метилфуран-2-ил)метанон.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (21 мкл, 0,14 ммоль) с последующим добавлением 5-метилфуран-2-карбонил хлорида (18 мг, 0,13 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 50 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя этилацетат:дихлорметан:гексан 3:1:1 в качестве элюента. Получали 30 мг указанного в заголовке соединения в виде густого масла желтого цвета (80% выход).

MS: $[M+H]^+$=355,1, [2M+Na]=731,4.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (t, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,33 (dd, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,21-3,86 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 1H).

Пример 30.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(циклопентил)метанон.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (37 мкл, 0,26 ммоль) с после-

дующим добавлением циклопентан карбонил хлорида (15 мкл, 0,13 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 46 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя гексан:этилацетат 7:3 в качестве элюента для получения 35 мг указанного в заголовке продукта (96% выход).

MS: $[M+H]^+$=343,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров) δ 7,78-7,75 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 6,60 (d, $1H_{\text{мажорный ротамер}}$), 6,45 (d, $1H_{\text{минорный ротамер}}$), 4,28 (t, $1H_{\text{мажорный ротамер}}$), 4,13 (t, $1H_{\text{минорный ротамер}}$), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, $1H_{\text{мажорный ротамер}}$), 3,09-3,00 (m, $1H_{\text{минорный ротамер}}$), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,29-2,11 (m, 2H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,73-1,52 (m, 6H).

Пример 31.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]оксазол-6-ил-(оксан-4-ил)метанон.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (37 мкл, 0,26 ммоль) с последующим добавлением тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил хлорида (19 мг, 0,13 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 65 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент дихлорметан:этилацетат от 8:2 до 6:4 в качестве элюента. Получали 32 мг указанного в заголовке соединения (84% выход).

MS: $[M+H]^+$=359,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров) δ 7,78-7,75 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 6,67 (d, $1H_{\text{мажорный ротамер}}$), 6,46 (d, $1H_{\text{минорный ротамер}}$), 4,29 (t, $1H_{\text{мажорный ротамер}}$), 4,13 (t, $1H_{\text{минорный ротамер}}$), 3,94-3,77 (m, 4H), 3,44-3,33 (m, 3H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,35-2,08 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 4H).

Пример 32.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (37 мкл, 0,26 ммоль) с последующим добавлением 4-метил-1-пиперазинкарбонил хлорида (17 мкл, 0,13 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 42 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя дихлорметан:MeOH 19:1 в качестве элюента. Получали 20 мг указанного в заголовке продукта (51% выход).

MS: $[M+H]^+$=373,3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77-7,73 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,36-3,28 (m, 2H, сигнал частично покрыт водой), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 4H), 2,23-2,16 (m, 4H), 2,15-2,05 (m, 1H).

Пример 33.

4-Оксанил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (21 мкл, 15 ммоль) с последующим добавлением оксан-4-ил хлорформата (21 мг, 0,13 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 60 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя этилацетат:дихлорметан 3:1 в качестве элюента. После дополнительной флэш-очистки получали 28 мг указанного в заголовке соединения в виде густого масла желтого цвета (70% выход).

MS: $[2M+Na]^+$=771,3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75 (s, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,35 (t, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,87-3,63 (m, 3H), 3,50 (d, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,59 (s, 2H).

Пример 34.

3-Метилбутил-3-(3-хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (21 мкл, 0,15 ммоль) с последующим добавлением 3-метилбутил хлорформата (19 мг, 0,13 ммоль). Перемешивание продолжалось в

течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 53 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя этилацетат:дихлорметан 3:1 в качестве элюента. Получали 34 мг указанного в заголовке продукта в виде густого масла желтого цвета (89% выход).

MS: $[2M+Na]^+$=743,3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 1H), 6,37-6,23 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,77-3,61 (m, 1H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,79-1,58 (m, 1H), 1,49 (dt, 2H), 0,91 (d, 6H).

Пример 35.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-N-(пентан-3-ил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид.

Промежуточное соединение 6e (40 мг, 0,14 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,45 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (54 мкл, 0,038 ммоль) с последующим добавлением 2-этилпропилизоцианата (18 мг, 0,15 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 24 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 57 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ для получения 42 мг указанного в заголовке продукта (78% выход).

MS: $[M+H]^+$=360,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75 (t, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,52-1,31 (m, 4H), 0,83 (td, 6H).

Пример 36.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-N-(пиридин-3-ил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид.

Промежуточное соединение 6e (40 мг, 0,14 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,8 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (47 мкл, 0,33 ммоль) с последующим добавлением пиридин-3-изоцианата (19 мг, 0,15 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 24 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 61 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом гексан к гексан:этилацетату 1:1 в качестве элюента. Собранные связанные фракции выпаривали до сухого состояния и далее очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (гексан:этилацетат 6:4). Получали 40 мг указанного в заголовке соединения (77% выход).

MS: $[M+H]^+$=367,2, $[2M+Na]^+$=755,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,24 (t, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 2H).

Пример 37.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-N-(2,2-диметилпропил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,45 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (32 мкл, 0,24 ммоль) с последующим добавлением 2,2-диметилпропил изоцианата (12 мг, 0,1 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 24 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 39 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ для получения 23 мг указанного в заголовке продукта (60%).

MS: $[M+H]^+$=360,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75 (t, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,53-6,45 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,23-2,16 (m, 2H), 0,84 (s, 9H).

Пример 38

3-(3-Хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метанон.

Промежуточное соединение 6e (50 мг, 0,18 ммоль) суспендировали в дихлорметане (1 мл) при комнатной температуре. Добавляли TEA (52 мкл, 37 ммоль), и суспензия превращалась в прозрачный раствор желтого цвета. Добавляли 1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбонил хлорида (28 мг, 18 ммоль) в виде твердого вещества. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Рас-

творитель удаляли под вакуумом. Побочные продукты удаляли путем растворения неочищенного продукта в MeOH и путем осаждения Et_2O. Далее растворители удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 10 мл этилацетата, промывали трижды 1 M $KHSO_4$ и получали требуемый продукт (34 мг, 53 % выход).

MS: $[M+H]^+$=369,1, $[2M+H]^+$=759,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77 (t, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,30 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,80 (d, 3H), 3,06 (td, 1H), 2,36-2,10 (m, 5H).

Пример 39.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(тиазол-4-ил)метанон.

Промежуточное соединение 6e (50 мг, 18 ммоль) суспендировали в дихлорметане (1 мл) при комнатной температуре. Добавляли TEA (52 мкл, 0,37 ммоль), и суспензия превращалась в прозрачный раствор желтого цвета. Далее добавляли 1,3-тиазоле-4-карбонил хлорид (26 мг, 0,18 ммоль) в виде твердого вещества. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (гексан:этилацетат 1:1, TLC_{Rf}=0,24). Измельчение с помощью Et_2O повышало чистоту продукта с 91 до 93%. Окончательный этап очистки был проведен методом препаративной ВЭЖХ, что позволило получить 11 мг требуемого продукта (в виде соли муравьиной кислоты) с чистотой 99,7 % (17% выход).

MS: $[M+H]^+$=358,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,30-9,16 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,61 (tt, 2H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,34-4,23 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,32-2,22 (m, 2H).

Пример 40.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(4,4-дифторциклогексил)метанон.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (37 мкл, 26 ммоль) с последующим добавлением 4,4-дифторциклогексан-1-карбонил хлорида (23 мг, 0,13 ммоль). Перемешивание продолжалось при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой экстрагировали рассолом и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя дихлорметан:MeOH 95:5 в качестве элюента, и получали 38,0 мг. Полученный продукт далее очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии, используя в качестве элюента AcOEt:гексан (1:1), и окончательно методом препаративной ВЭЖХ и получали 17 мг указанного в заголовке соединения (41% выход).

MS: $[2M+Na]^+$=807,3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78-7,75 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 1H), 6,65 (d, $1H_{\text{мажорный ротамер}}$), 6,45 (d, $1H_{\text{минорный ротамер}}$), 4,36- 4,27 (m, $1H_{\text{мажорный ротамер}}$), 4,17-4,10 (m, $1H_{\text{минорный ротамер}}$), 3,96-3,89 (m, $1H_{\text{минорный ротамер}}$), 3,89- 3,80 (m, $1H_{\text{мажорный ротамер}}$), 2,95 (td, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,98-1,75 (m, 4H), 1,69-1,52 (m, 2H).

Пример 41.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(1-метил-пиперидин-4-ил)метанон.

Промежуточное соединение 6e (30 мг, 0,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,3 мл) в атмосфере аргона. Добавляли каталитический диметилформамид, затем 1-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту (30 мг, 0,21 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (55 мкл, 32 ммоль). Перемешивание продолжалось в течение 15 мин при комнатной температуре. Спустя 15 мин добавляли 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU) (85 мг, 0,22 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента дихлорметан:MeOH 9:1, и получали 20 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (51% выход).

MS: $[M+H]^+$=372,3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78-7,74 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 1H), 6,64 (d, $1H_{\text{мажорный ротамер}}$), 6,45 (d, $1H_{\text{минорный ротамер}}$), 4,35-4,28 (m, $1H_{\text{мажорный ротамер}}$), 4,18-4,11 (m, $1H_{\text{минорный ротамер}}$), 3,96-3,80 (m, 1H), 3,27-3,00 (m, 3H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,92-1,58 (m, 4H), 1,21-1,11 (m, 1H).

Сигнал от CH_3 группы, покрытый DMSO-d_6.

Пример 42.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбонил хлорид (промежуточное соединение 42a).

Трифосген (18 мг, 0,06 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (0,4 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли пиридин (14 мкл, 0,18 ммоль). Спустя 5 мин медленно добавляли промежуточное соединение 6e (50 мг, 0,18 ммоль), растворенное в сухом дихлорметане.

Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Перемешивание продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили 1 M HCl (0,35 мл), экстрагировали 5× дихлорметаном (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, концентрировали, высушивали при пониженном давлении и получали 73 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии, используя этилацетат:дихлорметан 3:1 в качестве элюента. Получали 35 мг густого масла желтого цвета. Продукт немедленно использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

3-(3-Хлорфенилэтинил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксамид.

Промежуточное соединение 42a (35 мг, 11 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (32 мкл, 0,23 ммоль) с последующим добавлением (2-метоксиэтил)метиламина (25 мкл, 0,23 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл, 3×). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и получали 53 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя этилацетат:дихлорметан 3:1 в качестве элюента. Получали 25 мг густого масла желтого цвета (61% выход).

MS: $[2M+Na]^+$=745,3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75 (t, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,61-3,39 (m, 4H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,25-2,01 (m, 2H).

Пример 43.

3-(3-Фторфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-морфолин-4-ил-метанон трет-бутил-(3-триметилсилилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение 20b, альтернативный способ).

Раствор трет-бутил 2,3-дигидропиррол-1-карбоксилата (500 мг, 2,95 ммоль) и 3-триметилсилилпроп-2-инал оксима (459,06 мг, 3,25 ммоль) в метил-трет-бутиловый эфире (MTBE) (15 мл) охлаждали до 0-5°C при перемешивании. Добавляли по каплям натрий гипохлорит (2,806 мл, 5,91 ммоль), поддерживая температуру реакции ниже 20°C. Реакционную смесь перемешивали при той же самой температуре в течение 3 ч; далее реакционную смесь охлаждали раствором Na_2SO_3; две фазы разделяли, органический слой промывали водой и рассолом, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали до сухого состояния в вакууме. Неочищенный остаток очищали методом автоматизированной флэш-хроматографии (Biotage SP1, тип картриджа SNAP25), используя простой петролейный эфир:этилацетат в градиенте от 95:5 до 7:3. Дальнейшую очистку проводили методом автоматизированной флэш-хроматографии (Isolera® Biotage) с использованием простого петролейного эфира:этилацетата в градиенте от 5:5 до 0:10 и получали 250 мг указанного в заголовке продукта. Выход: 27%.

трет-Бутил-3-(3-фторфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение 43a).

Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя указанный выше способ для промежуточного соединения 20c, но заменяя 2-бром-6-метилпиридин 1-фтор-3-йод-бензолом. После стандартной процедуры выделения продукта реакции остаток очищали методом автоматизированной флэш-хроматографии (Isolera® Biotage; простой петролейный эфир:этилацетат в градиенте от 95:5 до 7:3) и получали указанное в заголовке соединение. Выход: 76%.

MS: $[M+H]^+$=331,65

3-(3-Фторфенилэтинил)-4,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол (промежуточное соединение 43b).

Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя указанный выше способ для промежуточного соединения 6e, но заменяя промежуточное соединение 6d промежуточным соединением 43a. После стандартной процедуры выделения продукта реакции остаток использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Выход: 95% (неочищенный продукт).

MS: $[M+H]^+$=231,54.

3-(3-Фторфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-морфолин-4-ил-метанон.

К раствору промежуточного соединения 43b (50 мг, 0,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) добавляли TEA (56 мкл, 0,43 ммоль) и затем по каплям, морфолин-4-карбонил хлорид (38,1 мкл, 0,32 ммоль). Реакцион-

ную смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч. Далее реакционную смесь вливали в воду, органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали до сухого состояния в вакууме.

Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (Isolera® Biotage), элюируя градиентом простого петролейного эфира:этилацетата от 8:2 до 2:8, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (0,31 г, 41% выход).

MS: $[M+H]^+$=344,54.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,45-7,58 (m, 3H), 7,34-7,43 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 3,51-3,69 (m, 5H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,19-3,28 (m, 2H), 3,12 (td, 1H), 2,05-2,25 (m, 2H).

Пример 44.

3-(3-Фторфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(пирролидин-1-ил)метанон.

Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя указанный выше способ для примера 43, но заменяя 4-пирролидин карбонил хлорид морфолин-4-карбонил хлоридом. После стандартной процедуры выделения продукта реакции остаток очищали методом флэш-хроматографии (Isolera® Biotage), элюируя градиентом простого петролейного эфира:этилацетата от 8:2 до 2:8, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (0,20 г, 28% выход).

MS: $[M+H]^+$=328,54.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,45-7,58 (m, 3H) 7,29-7,44 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,23-3,28 (m, 2H), 3,11 (td, 1H), 2,04-2,28 (m, 2H), 1,59-1,93 (m, 4H).

Пример 45.

3-Фенилэтинил-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(морфолин-4-ил)метанон.

трет-Бутил-3-(2-фенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изксазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение 45a).

Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя указанный выше способ для промежуточного соединения 20c, но заменяя 2-бром-6- метилпиридин йодбензолом. После стандартной процедуры выделения продукта реакции остаток очищали методом автоматизированной флэш-хроматографии (Isolera - Biotage; простой петролейный эфир:этилацетат в градиенте от 95:5 до 7:3) и получали указанное в заголовке соединение. Выход: 59%.

MS: $[M+H]^+$=313,51.

3-(2-Фенилэтинил)-4,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол (промежуточное соединение 45b).

Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя указанный выше способ для промежуточного соединения 6e, но заменяя промежуточное соединение 6d промежуточным соединением 45a. После стандартной процедуры выделения продукта реакции остаток использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Выход: 98% (неочищенный продукт).

MS: $[M+H]^+$=213,54.

3-Фенилэтинил-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(морфолин-4-ил)метанон.

Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя указанный выше способ для примера 43, но заменяя промежуточное соединение 43b промежуточным соединением 45b. После стандартной процедуры выделения продукта реакции остаток очищали методом флэш-хроматографии (Isolera® Biotage), элюируя градиентом простого петролейного эфира:этилацетата от 8:2 до 2:8, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (0,23 г, 25% выход).

MS: $[M+H]^+$=326,55.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,59-7,66 (m, 2H), 7,43-7,56 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,52-3,69 (m, 5H), 3,33-3,41 (m, 2H), 3,19-3,28 (m, 2H), 3,13 (td, 1H), 2,05-2,24 (m, 2H).

Пример 46.

3-(3-Бромфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(пирролидин-1-ил)метанон.

трет-Бутил 3-(3-бромфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение 46a).

Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя указанный выше способ для промежуточного соединения 20c, но заменяя 2-бром-6-метилпиридин 1-бром-3-иод-бензолом. После стандартной процедуры выделения продукта реакции остаток очищали методом автоматизированной флэш-хроматографии (Isolera® Biotage; простой петролейный эфир:этилацетат в градиенте от 9:1 до 6:4) и получали указанное в заголовке соединение. Выход: 42%.

MS: $[M+H]^+$=392,66.

3-(3-Бромфенилэтинил)-4,5,6,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол (промежуточное соединение 46b).

Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя указанный выше способ для промежуточного соединения 6e, но заменяя промежуточное соединение 6d промежуточным соединением 46a. После стандартной процедуры выделения продукта реакции остаток использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. Выход: 89% (неочищенный продукт).

MS: $[M+H]^+$=292,78.

3-(3-Бромфенилэтинил)-3a,4,5,6a-тетрагидропирроло[3,2-d]изоксазол-6-ил-(пирролидин-1-ил)метанон.

Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя указанный выше способ для примера 43, но заменяя промежуточное соединение 43b промежуточным соединением 46b и морфолин-4-карбонил хлорид 4-пирролидин карбонил хлоридом. После стандартной процедуры выделения продукта реакции остаток очищали методом флэш-хроматографии (Isolera® Biotage), элюируя градиентом простого петролейного эфира:этилацетата от 8:2 до 2:8, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (0,20 г, 19% выход).

MS: $[M+H]^+$=389,71.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,87 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,31 (d, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,03-2,30 (m, 2H), 1,64-1,94 (m, 4H).

Определение биологической активности.

Стабильно трансфицированные линии клеток были получены с использованием векторов с индуцируемой экспрессией, кодирующих рецептор $mGlu_5$ человека, используя тетрациклин-регулируемую систему экспрессии (система T-REx™, Invitrogen, Life Technologies). Открытая рамка считывания (ORF) $mGluR_5$ человека, содержащая терминирующий кодон, была клонирована в вектор pcDNA4/TO/myc-His™ A, несущий $TetO_2$. Инсерционный сайт представлял собой HindIII-PstI для рецепторов mGluRs. Полученные конструкции затем были трансфицированы в линию клеток T-REx CHO™ с использованием протокола FuGENE (Roche); линия клеток CHO T-REx™ стабильно экспрессирует репрессор Tet (из плазмиды pcDNA6/TR) при селекции по бластицидину, 10 мкг/мл. Были получены стабильные клоны при селекции зеоцином 1 мг/мл и при сохранении в среде ULTRA CHO (LONZA), дополняемой диализированной фетальной бычьей сывороткой, зеоцином и бластицидином при 37°C в атмосфере 5% CO_2. Экспрессия рецепторов h-$mGluR_5$ была дерепрессирована 1 мкг/мл тетрациклина в течение 18 ч до проведения эксперимента по связыванию, при этом экспрессия рецепторов h-$mGluR_5$ была депрессирована соответственно 3 и 10 нг/мл тетрациклина в течение 18 ч до проведения эксперимента по измерению интенсивности флуоресценции для исследования концентрации кальция.

Радиолигандный анализ при подтипах нативных рецепторов $mGluR_5$ и $mGluR_5$.

Была проведена оценка аффинности подтипов трансмембранных глутаматных метаботропных рецепторов $mGluR_5$ по методу Андерсона (Anderson et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., (2002), Vol. 303(3), p. 1044-51) с внесением определенных изменений. Клонированный $mGluR_5$ был получен путем ресуспендирования клеток CHO T-REx h-$mGluR_5$ (50 мкг/лунку) в 20 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота), 2 мМ $MgCl_2$, 2 мМ $CaCl_2$ и при значении pH 7,4, которые затем были инкубированы при конечном объеме 1 мл в течение 60 мин при 25°C 4 нМ [^{3}H]MPEP (2-метил-6-(фенилэтинил)пиридин) при отсутствии или в присутствии конкурирующих лекарственных средств. Неспецифическое связывание было определено в присутствии 10 мкМ MPEP. Инкубирование было остановлено путем добавления холодного Трис-буфера при значении pH 7,4 и быстрой фильтрации через предварительно нагретые 0,2% полиэтиленимином фильтры Filtermat 1204-401 (Perkin Elmer). Затем фильтры промывали холодным буфером и уровень радиоактивности, сохраняющейся на фильтрах, определяли методом жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии (Betaplate 1204 BS-Wallac).

Измерение интенсивности флуоресценции для исследования концентрации кальция.

Клетки высевали в 96-луночные планшеты с непрозрачными стенками и прозрачным дном при плотности 80000 клеток на лунку в RPMI-растворе (без фенолового красного, без L-глютамина; Gibco LifeTechnologies, CA) с добавкой 10% диализированной фетальной бычьей сыворотки. После 18-часовой инкубации тетрациклином в клетки вводили 2 мМ чувствительного к Ca^{2+} флуоресцентного красителя Fluo-4/AM (молекулярные зонды) в сбалансированном соляном растворе Хэнка (HBSS, Gibco LifeTechnologies, CA) с 20 мкМ N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновой кислотой (HEPES) (Sigma) и 2,5 мМ пробенецида (Sigma) в течение 1 ч при 37°C. Клетки трижды промывали N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновой кислотой для удаления внеклеточного красителя. Сигналы флюоресценции измеряли с использованием спектрофотометра для чтения планшетов для визуализации флуоресценции Flexstation III (молекулярные устройства) при интервалах измерения 1,5 с в течение 60 с.

Активность антагониста была определена с использованием EC_{80} квискалата, используемого в качестве агониста, и потенциирование активности $mGlu_5$ было определено с использованием EC_{20} агониста (квискалата или глутамата). Соединения были применены за 10 мин до применения агониста. Для проведения исследований по количественному измерению степени связывания кальция соединения растворяли в ДМСО или обессоленной воде в зависимости от их растворимости. Все из опубликованных доз представляли собой дозы соответствующих солей или оснований.

Статистический анализ.

Кривые ингибирования тестируемых соединений при нативных и клонированных подтипах $mGluR_1$ и $mGluR_5$ были определены методом анализа нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения Prism 4.0 (Graphpad, San Diego, CA). Оценка значения 50% ингибирующей концентрации (IC_{50}) и коэффициентов Хилла наклона псевдо-кривой была проведена по программе. Значения константы ингибирования, K_i, были рассчитаны по уравнению $K_i=IC_{50}/(1+[L]/K_d)$, где [L] - концентрация радиолиганда и K_d - равновесная константа диссоциации комплекса радиолиганда-рецептор (Cheng et al., Biochem. Pharmacol. (1973), Vol. 22, p. 3099-3108).

В табл. 3 приведены выборочные данные о некоторых представляющих интерес соединениях, изготовленных в соответствии с настоящим изобретением.

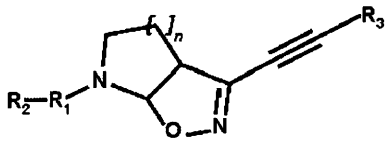
Таблица 3

Данные биологического тестирования

Пример	h.c. mGluR5 IC50_нМ	h.c. mGluR5 кальций IC50_нМ	EC50 нМ глутамата	Прирост глутамата	Прирост 1 мкмоль глутамата	EC50 нМ квисквата	Прирост квисквата	Кратный сдвиг 1 микромоль квисквата
1	3,87	>1000				37,11	1,96	1,8
2	29,6	>1000					0	
3	81,5	54,76						
4	6,99							
5	707,9						0	
6	24,8		95,18	5,1	3,24	132,15	3,3	2,7
6a		4875,5			0,745			
6b			57,01	3,98	3,62			
7	59,2	211,8				0		
8	12,52	>1000						
9	15,02	>1000						
10	3,65	>1000				140,7	3,5	2,2
11	17	>1000						
12	10,6							
13	50,03	>1000				130,7	2,06	3,2
14	14,8	>1000						
15	21,97	21,1						
16	151,6							
17	>1000						1,27	
18	>1000							
19	239,4							
20	>1000						0	
21			0	0				
22			777	4,7	3,11			
23			144	2,49	4,73			
24			33,94	5,8	8,48			
25			0	0				
26			54,58	5,09	2,65			
27			96,86	5,11	4,08			
28			0	0				
29			0	0				
30			108,3	3,69	3,95			
31			300,8	5,29	2,14			
32			1100	2,92	1,92			
33								
34			541,9	3,31	5,6			
36			0	0				

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I),

или энантиомер, диастереомер, N-оксид или их фармацевтически приемлемая соль,

в котором R_1 означает CO, CS группу;

R_2 означает выборочно замещенную моно- или бициклическую C_2-C_9-гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, выборочно замещенную моно-, би- или трициклическую C_6-C_{14}-арильную группу, или выборочно замещенную группу, выбранную из C_1-C_{20}-алкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_1-C_{20}-алкокси, C_3-C_6-циклоалкокси, C_6-C_{14}-арилокси, C_2-C_{14}-гетероарилокси, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, C_1-C_{20}-алкилтио, амино, N-C_1-C_{20}-алкиламино, N,N-ди-C_1-C_{20}-алкиламино или N-C_1-C_{20}-алкил-N-C_1-C_{20}-алкоксиамино;

R_3 означает выборочно замещенную C_1-C_{20}-алкильную группу, выборочно замещенную моно-, би- или трициклическую C_2-C_{13}-гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S,; выборочно замещенную моно-, би- или трициклическую C_6-C_{14}-арильную группу;

n равно 1-3,

где выборочные заместители независимо выбраны из группы, состоящей из атомов галогена и C_1-C_6-алкильной, C_1-C_6-алкокси, гидрокси, меркапто, нитро, циано, оксо, гало(C_1-C_6)алкильной, гало(C_1-C_6)алкокси, C_1-C_6-алкилтио, C_1-C_6-алкилсульфонильной, C_1-C_6-алкилкарбонильной, сульфамоильной, C_1-C_6-алкилсульфамоильной, ди(C_1-C_6)алкилсульфамоильной, (C_1-C_6)алкоксикарбонильной и (C_1-C_6)алкилкарбонил(C_1-C_6)алкильной групп и из групп формул -NR*R*, -C(=O)NR*R*, -A, -O-A, -C(=O)A, -$(CH_2)_q$-A, -NR**-A, -C(=O)NR**-A, -NR**C(=O)A и -O-C(=O)A, в которых каждый R* независимо означает атом водорода или C_1-C_6-алкильную, C_1-C_6-алкокси, C_1-C_6-балкилкарбонильную, фенильную или бензильную группу, R** означает атом водорода или C_1-C_6-алкильную группу, q равно целому числу от 1 до 6 и A означает фенильную группу или C_2-C_8-гетероциклильную группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; C_3-C_6-циклоалкильную группу; при этом каждая группа A выборочно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из гало, гидрокси, циано, нитро и C_1-C_6-алкильных групп.

2. Соединение по п.1, где выборочные заместители независимо выбраны из групп, включающих атомы галогена и C_1-C_6-алкильные группы.

3. Соединение по п.1 или 2, где n=1.

4. Соединение по п.1, где R_1 означает CO группу.

5. Соединение по пп.1-4, где R_2 означает выборочно замещенную моно- или бициклическую C_2-C_9 гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, или выборочно замещенную группу, выбранную из C_3-C_6-циклоалкила, C_1-C_{20}-алкокси, C_3-C_6-циклоалкокси, C_6-C_{14}-арилокси, C_2-C_{14}-гетероарилокси, амино, N-C_1-C_{20}-алкиламино, N,N-ди-C_1-C_{20}-алкиламино или N-C_1-C_{20}-алкил-N-C_1-C_{20}-алкоксиамино.

6. Соединение по п.5, где R_2 имеет следующую формулу: -OR_4, где R_4 означает C_1-C_{10}-линейную или разветвленную C_1-C_{20}-алкильную группу, C_1-C_{10}-циклоалкильную группу.

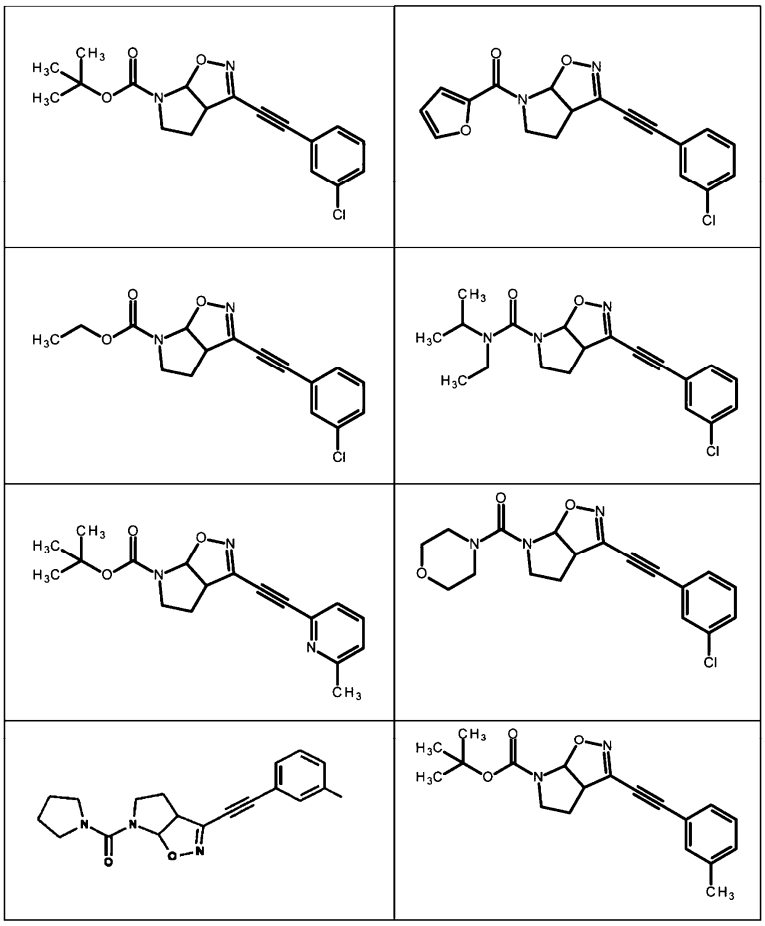
7. Соединение по п.5, где R_2 означает насыщенную или ненасыщенную выборочно замещенную 5- или 6-членную гомоциклическую группу или C_2-C_9-гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N или O.

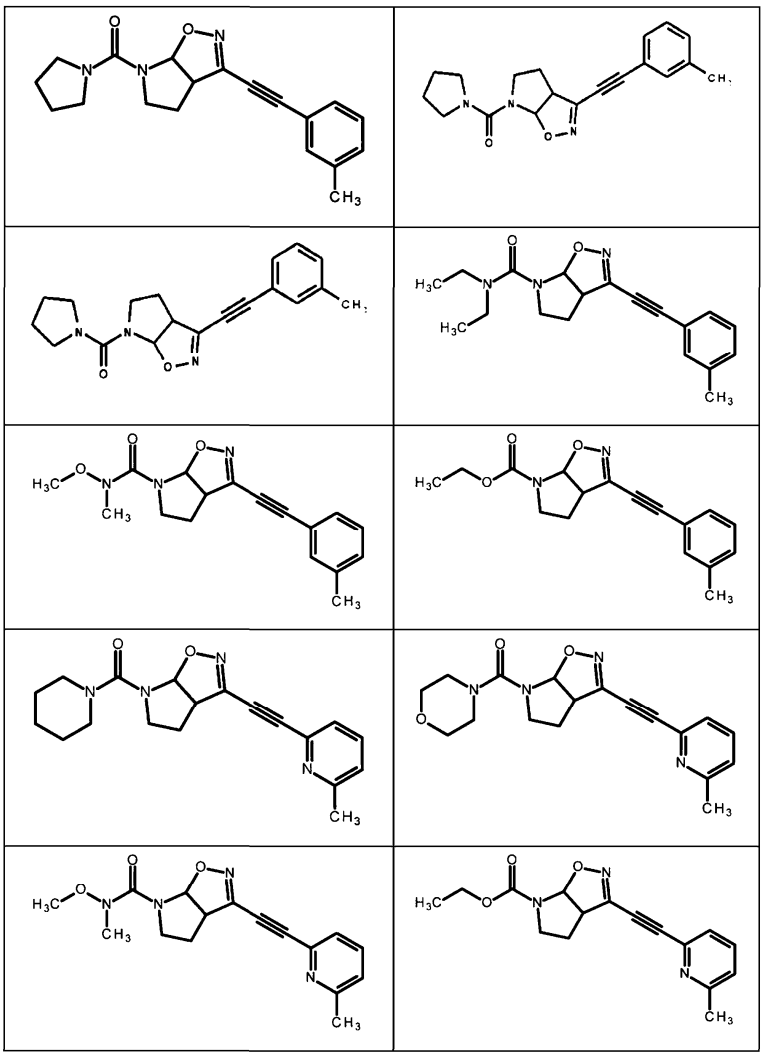
8. Соединение по п.5, где R_2 имеет следующую формулу: -NR_5R_6, где R_5 означает C_1-C_{10}-линейную или разветвленную алкильную или алкокси группу или водород; R_6 означает C_1-C_{10}-линейную или разветвленную алкильную или алкокси группу, при этом R_5 и R_6 являются одинаковыми или различными; или в котором R_5 и R_6 в сочетании с атомом азота образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо.

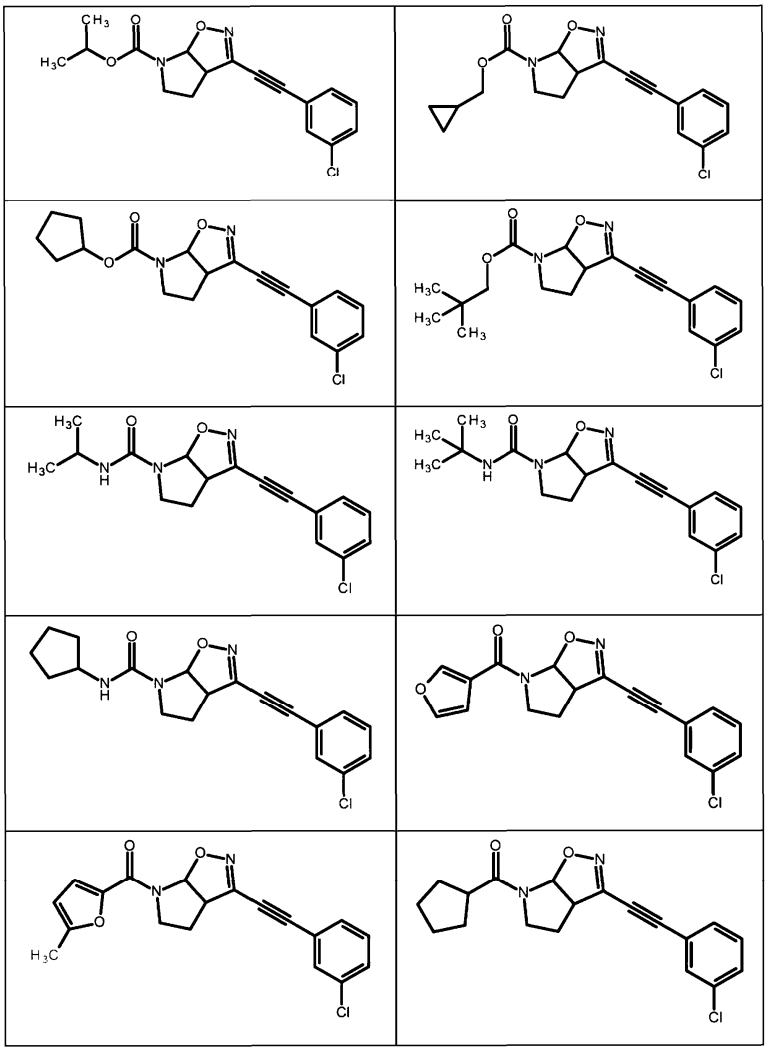
9. Соединение по пп.1-8, где R_3 означает выборочно замещенную моно-, би- или трициклическую C_6-C_{14} арильную группу, выборочно замещенную 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N или O.

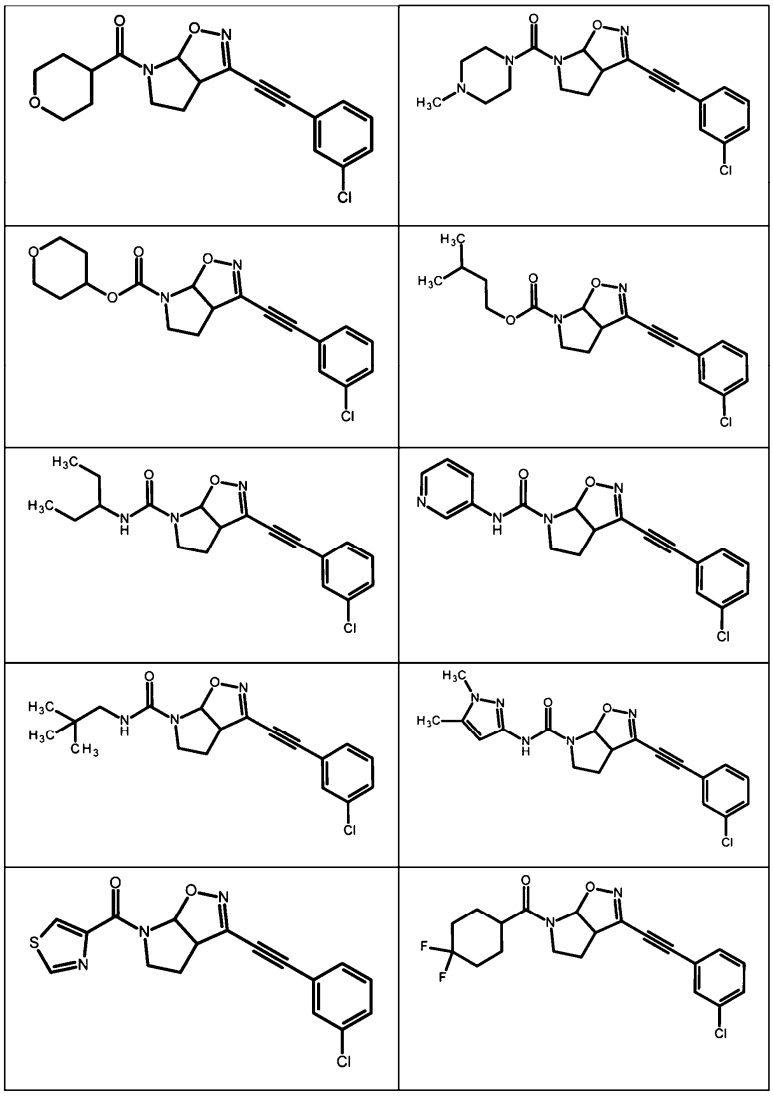
10. Соединение по п.9, где R_3 означает фенильную или пиридильную группу, при этом выборочные заместители выбраны из C_1-C_{10}-алкильной группы или галогена.

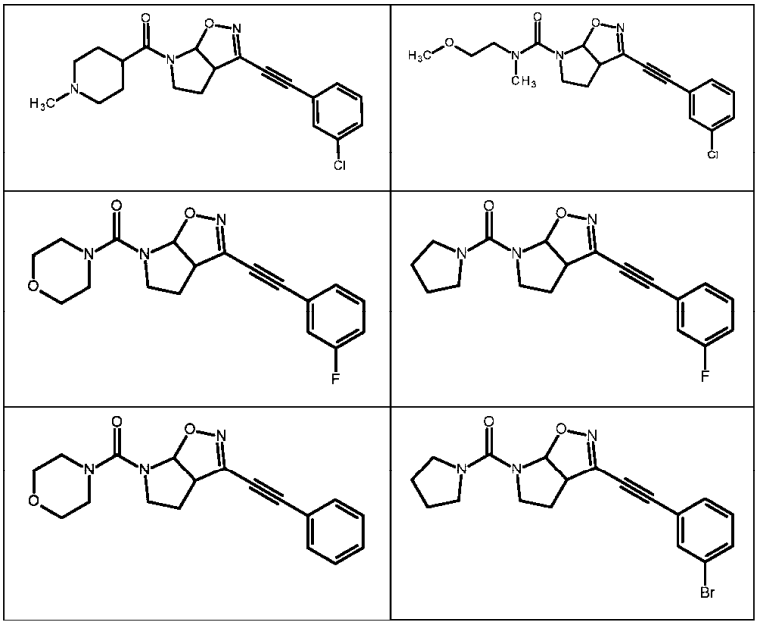
11. Соединение по п.1, где оно выбрано из следующей группы:



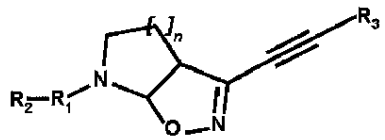






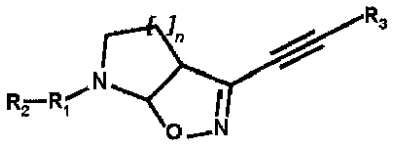


12. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) по п.1



или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для лечения и/или профилактики неврологических расстройств, психотических расстройств или психических расстройств, связанных с глутаматной дисфункцией у пациента, нуждающегося в таком лечении и/или профилактике.

13. Применение соединения формулы (I) по п.1



для лечения и/или профилактики неврологических расстройств, психотических расстройств или психических расстройств, связанных с глутаматной дисфункцией у пациента, нуждающегося в таком лечении и/или профилактике.

14. Применение соединения по п.13, отличающееся тем, что заболевание, связанное с глутаматной дисфункцией, представляет собой шизофрению, шизоаффективное расстройство, психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, возрастное нарушение или потерю способности к обучению или памяти, постинсультную деменцию, дефицит концентрации внимания, умеренные когнитивные нарушения, когнитивную дисфункцию при болезни Альцгеймера, когнитивную дисфункцию при шизофрении, снижение когнитивных способностей, деменцию, нарушение когнитивных функций, синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, синдром Фелана-МакДермида или туберозный склероз.

15. Применение соединения по п.13, отличающееся тем, что заболевание представляет собой синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ретта, синдром Фелана-МакДермида или туберозный склероз.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2