

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036525

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.19

(21) Номер заявки
201990455

(22) Дата подачи заявки
2017.09.12

(51) Int. Cl. C07C 229/28 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННОЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ γ -АМИНОКИСЛОТЫ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201610825611.9

(32) 2016.09.14

(33) CN

(43) 2019.09.30

(86) PCT/CN2017/101364

(87) WO 2018/050046 2018.03.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЫЧУАНЬ ХАЙСКО
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Ли Яо, Ши Цзунцзюнь, Сюй Бо (CN)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В. (RU)

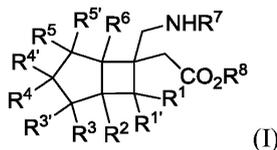
(56) CN-A-1720219

CN-A-101878193

GEISEL, M. et al., Die Cyclopropylcarbinyl-Cyclobutyl-Homoallyl-Umlagerung. I. Teil. Synthese von Tricyclo[3.2.1.0 2,7]octan-3-ol, endo- und exo-Tri-cyclo[3.2.1.0 3,6]octan-4-ol und exo-Bicyclo[3.2.1]-oct-2-en-7-ol, Helvetica Chimica Acta, 56(3), 31 December 1973 (31.12.1973), pages 1046-1055

YATES, P. et al., Decompositjon of 1-Diazo-3-(2,2,3-Trimethylcyclo-Pent-3-Enyl) Propan-2-One. ANovel Synthesis and Rearrangement of a Tricyclo[3.2.1.0 3,6]Octan-4-One, Tetrahedron Letters, no. 20, 31 December 1968 (31.12.1968), pages 2493-2496

(57) Раскрыты конденсированное трициклическое производное γ -аминокислоты и его медицинское применение, в частности настоящее изобретение относится к конденсированному циклическому производному γ -аминокислоты, как показано в общей формуле (I), или его стереоизомеру, сольвату, метаболиту, пролекарству фармацевтически приемлемой соли или эвтектике, фармацевтической композиции на их основе и применению соединения или композиции для обезболивания, где определения каждого заместителя в общей формуле (I) являются такими же, как определения в описании.



036525 B1

036525 B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к конденсированному трициклическому производному γ -аминокислоты общей формулы (I) или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству, метаболиту фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, фармацевтической композиции на их основе и его применению в качестве обезболивающего средства.

Предшествующий уровень техники

Потенциалзависимые кальциевые каналы состоят из субъединицы $\alpha 1$ и вспомогательных субъединиц $\alpha 2\delta$, β и γ . Субъединица $\alpha 2\delta$ может регулировать плотность и потенциалзависимую кинетику кальциевых каналов (Felix et al. (1997) J. Neuroscience 17: 6884-6891; Klugbauer et al. (1999) J. Neuroscience 19:684-691; Hobom et al. (2000) Eur. J. Neuroscience 12: 1217-1226; и Qin et al. (2002) Mol. Pharmacol. 62:485-496). Было показано, что соединения, обладающие высоким сродством к субъединице $\alpha 2\delta$ потенциалзависимых кальциевых каналов, такие как прегабалин и габапентин, могут быть эффективными в лечении боли. У млекопитающих субъединица $\alpha 2\delta$ имеет четыре подтипа, причем каждый кодируется отдельным геном. Подтип 1 и подтип 2 субъединицы $\alpha 2\delta$ демонстрируют высокое сродство к прегабалину, тогда как подтип 3 и подтип 4 субъединицы $\alpha 2\delta$ не обладают значительной связывающей способностью по отношению к лекарственному средству.

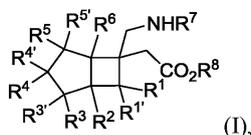
Однако в случае габапентина доля пациентов с диабетической периферической нейропатией, у которых облегчения боли в значительной степени добиваются с использованием габапентина, составляет приблизительно 60% (Acta Neurol. Scand. 101:359-371, 2000), тогда как прегабалин, хотя он и лучше переносится чем габапентин, менее безопасен и при злоупотреблении может вызывать лекарственную зависимость у пациентов (Am J. Health Syst Pharm. 2007; 64(14): 1475-1482).

Ввиду недостатков габапентина и прегабалина существует необходимость в разработке новых соединений, обладающих большей эффективностью.

Краткое изложение сущности изобретения

Задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить структурно новое высокоэффективное конденсированное трициклическое производное γ -аминокислоты или его стереоизомер, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль, сокристалл или пролекарство, фармацевтическую композицию на их основе и его применение в качестве обезболивающего средства.

Настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I) или всем его стереоизомерам, сольватам, пролекарствам, метаболитам, фармацевтически приемлемым солям или сокристаллам



где R^1 и R^4 связаны друг с другом с образованием $-(CR^9R^9)_n-$ или $-CR^9=CR^9-$;

R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^5 , R^5' , R^6 , R^9 или R^9' , каждый независимо, выбран из H, F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, карбокси, карбоксилата, амидной группы, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} сульфанила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-6-членного карбоциклила или 3-6-членного гетероциклила, где указанные алкил, алкокси, сульфанил, алкенил, алкинил, карбоциклил или гетероциклил возможно дополнительно замещены 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, карбокси, C_{1-6} алкила, 3-6-членного карбоциклила или 3-6-членного гетероциклила, и указанный гетероциклил содержит 1-2 гетероатома, выбранных из N, O или S;

n выбран из 1, 2 или 3;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' , R^5 и R^5' , R^9 и R^9' образует группу  вместе с атомом

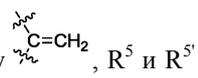
углерода, к которому она присоединена, и указанная группа  возможно дополнительно замещена 0-2 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила, 3-6-членного карбоциклила или 3-6-членного гетероциклила, где указанные алкил, 3-6-членный карбоциклил или 3-6-членный гетероциклил возможно дополнительно замещены 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, карбокси, C_{1-6} алкила, 3-6-членного карбоциклила или 3-6-членного гетероциклила;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' , R^5 и R^5' , R^9 и R^9' образует 3-6-членный карбоцикл вместе с атомом углерода, к которому она присоединена, и указанный карбоцикл возможно дополнительно замещен 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, карбокси, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} сульфанила;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила или защитной группы амина; и

R^8 выбран из H, C_{1-6} алкила или защитной группы карбоксила.

Следует понимать, что выражение "любая пара из R^3 и R^3' , R^5 и R^5' , R^9 и R^9' образует группу  вместе с атомом углерода, к которому она присоединена" согласно настоящему изобретению означает,

что R^3 и $R^{3'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу , R^5 и $R^{5'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу , или R^9 и $R^{9'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу .

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или все его стереоизомеры, сольваты, метаболиты, фармацевтически приемлемые соли, сокристаллы или пролекарства, где

R^1 и R^4 связаны друг с другом с образованием $-(CR^9R^{9'})_n-$ или $-CR^9=CR^{9'}$;

$R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^5, R^{5'}, R^6, R^9$ или $R^{9'}$, каждый независимо, выбран из H, F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, карбокси, карбоксилата, амидной группы, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} сульфанила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-6-членного карбоциклила или 3-6-членного гетероциклила;

предпочтительно $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^5, R^{5'}, R^6, R^9$ или $R^{9'}$, каждый независимо, выбран из H, F, Cl, гидроксила, amino, карбокси, карбоксилата, амидной группы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} сульфанила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила или 3-6-членного карбоциклила;

более предпочтительно $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^5, R^{5'}, R^6, R^9$ или $R^{9'}$, каждый независимо, выбран из H, F, гидроксила, метила, этила, пропила, бутила, метокси, этокси, пропокси, бутокси, метилтио, этилтио, винила, пропенила, аллила, этинила, пропинила, пропаргила, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила; где указанные алкил, алкокси, сульфанил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, метил, этил, пропил, бутил, метокси, этокси, пропокси, бутокси, метилтио, этилтио, винил, пропенил, аллил, этинил, пропинил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил возможно дополнительно замещены 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, C_{1-6} алкила или 3-6-членного карбоциклила, и указанный гетероциклил содержит 1-2 гетероатома, выбранных из N, O или S;

n выбран из 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2;

альтернативно, любая пара из R^3 и $R^{3'}$, R^5 и $R^{5'}$, R^9 и $R^{9'}$ образует группу  вместе с атомом углерода, к которому она присоединена, и указанная группа  возможно дополнительно замещена 0-2 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного 1-3 атомами галогена, выбранными из F, Cl или Br, или 3-6-членного карбоциклила, или предпочтительно дополнительно замещена 0-2 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, метила, этила, пропила, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , $CHFCH_3$, $CHFCH_2F$, CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CH_2F$, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила;

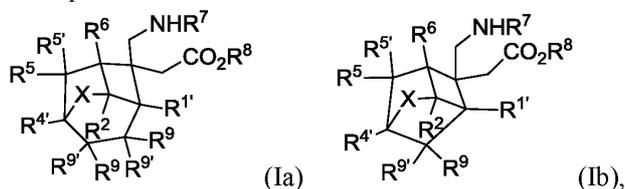
альтернативно, любая пара из R^3 и $R^{3'}$, R^5 и $R^{5'}$, R^9 и $R^{9'}$ образует 3-6-членный карбоцикл вместе с атомом углерода, к которому она присоединена, и указанный карбоцикл возможно дополнительно замещен 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, карбокси, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} сульфанила, предпочтительно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, метила, этила, пропила, бутила, метокси, этокси, пропокси, метилтио и этилтио;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила или защитной группы амина, предпочтительно H, метила, этила, пропила, бутила или защитной группы амина, где указанная защитная группа амина предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкилацил, C_{6-10} арилацил, C_{3-15} циклоалкилоксикарбонил, C_{6-10} арилметил, C_{3-10} гетероарилметил, бензил, тритил или фталоил, где указанные алкоксикарбонил, алкилацил, арилацил, циклоалкилоксикарбонил, арилметил или гетероарилметил возможно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или 3-15-членного карбоциклила; более предпочтительно представляет собой формил, ацетил, фенилацил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, феноксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, бензилкарбонил, бензил, тритил или фталоил; и

R^8 выбран из H, C_{1-6} алкила или защитной группы карбоксила, предпочтительно H, метила, этила, пропила, бутила или защитной группы карбоксила, где указанная защитная группа карбоксила предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил, бензил, C_{1-6} алкил-(=O)O- C_{1-6} алкил-, C_{1-6} алкил-O(=O)- C_{1-6} алкил-, (C_{1-6} алкил)сил, (2-метилтио)этил, 3-метил-2-бутенил, 5-инданил или 3-2-бензо[C]фураноненил, более предпочтительно метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, необутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, трихлорэтил, бензил, паранитробензил, ортонитробензил, параметоксибензил, пара-трет-бутилбензил, ацетоксиметил, пропионилоксиметил, бутирилоксиметил, изобутирилоксиметил, пентоксиметил, пивалоилоксиметил, ацетоксиэтил, ацетоксипропил, ацетоксибутил, пропионилоксиэтил, пропионилоксипропил, бутирилоксиэтил, изобутирилоксиэтил, пивалоилоксиэтил, гексаноилоксиэтил, изобутирилоксиметил, этилбутирилоксиметил, диметилбутирилоксиметил, пентаноилоксисэтил, метоксикарбонилоксиметил, этоксикарбонилоксиметил, пропоксикарбонилоксиэтил, изопропок-

сикарбонилоксиэтил, трет-бутоксикарбонил оксиметил, метоксикарбонил оксиэтил, этоксикарбонил оксиэтил, изопропоксикарбонил оксиэтил, трет-бутил(диметил)силил, триметилсилил, метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, изопропоксиметил, (2-метилтио)этил, 3-метил-2-бутенил, 5-инданил и 3-2-бензо[C]фураноненил.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (Ia) или (Ib) или все его стереоизомеры, сольваты, метаболиты, фармацевтически приемлемые соли, сокристаллы или пролекарства



где X представляет собой $CR^3R^{3'}$;

$R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^5, R^5', R^6, R^9$ или R^9' , каждый независимо, выбран из H, F, Cl, Br, I, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} сульфанила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-6-членного карбоциклила или 3-6-членного гетероциклила;

предпочтительно $R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^5, R^5', R^6, R^9$ или R^9' , каждый независимо, выбран из H, F, Cl, гидроксила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} сульфанила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила или 3-6-членного карбоциклила;

более предпочтительно $R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^5, R^5', R^6, R^9$ или R^9' , каждый независимо, выбран из H, F, гидроксила, метила, этила, пропила, бутила, метокси, этокси, пропокси, бутокси, метилтио, этилтио, винила, пропенила, аллила, этинила, пропинила, пропаргила, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила; где указанные алкил, алкокси, сульфанил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, метил, этил, пропил, бутил, метокси, этокси, пропокси, бутокси, метилтио, этилтио, винил, пропенил, аллил, этинил, пропилил, пропаргил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил возможно дополнительно замещены 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, C_{1-6} алкила или 3-6-членного карбоциклила, и указанный гетероциклил содержит 1-2 гетероатома, выбранных из N, O или S;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' , R^5 и R^5' , R^9 и R^9' образует группу вместе с атомом уг-

лерода, к которому она присоединена, и указанная группа возможно дополнительно замещена 0-2 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного 1-3 атомами галогена, выбранными из F, Cl или Br, 3-6-членного карбоциклила или 3-6-членного гетероциклила, или предпочтительно дополнительно замещена 0-2 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, метила, этила, пропила, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , $CHFCH_3$, $CHFCH_2F$, CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CH_2F$, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' , R^5 и R^5' , R^9 и R^9' образует 3-6-членный карбоцикл вместе с атомом углерода, к которому она присоединена, и указанный карбоцикл возможно дополнительно замещен 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} сульфанила, предпочтительно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, метила, этила, пропила, бутила, метокси, этокси, пропокси, метилтио и этилтио;

R^7 выбран из H, C_{1-6} алкила или защитной группы амина, предпочтительно H, метила, этила, пропила, бутила или защитной группы амина, где указанная защитная группа амина предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкилацил, C_{6-10} арилацил, C_{3-15} циклоалкилоксикарбонил, C_{6-10} арилметил, C_{3-10} гетероарилметил, бензил, тритил или фталоил, где указанные алкоксикарбонил, алкилацил, арилацил, циклоалкилоксикарбонил, арилметил или гетероарилметил возможно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или 3-15-членного карбоциклила; и более предпочтительно представляет собой формил, ацетил, фенилацил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, феноксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, бензилкарбонил, бензил, тритил или фталоил; и

R^8 выбран из H, C_{1-6} алкила или защитной группы карбоксила, предпочтительно H, метила, этила, пропила, бутила или защитной группы карбоксила, где указанная защитная группа карбоксила предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил, бензил, C_{1-6} алкил-(=O)O- C_{1-6} алкил-, C_{1-6} алкил-O(=O)- C_{1-6} алкил-, (C_{1-6} алкил)силил, (2-метилтио)этил, 3-метил-2-бутенил, 5-инданил или 3-2-бензо[C]фураноненил, более предпочтительно метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, необутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, трихлорэтил, бензил, паранитробензил, ортонитробензил, параметоксибензил, пара-трет-бутилбензил, ацетоксиметил, пропионил оксиметил, бутирил оксиметил, изобутирил оксиметил, пентоксиметил, пивалоил оксиметил, ацетоксиэтил, ацетоксипропил, ацетоксипропил, ацетоксибутил, пропио-

нилоксиэтил, пропионилоксипропил, бутирилоксиэтил, изобутирилоксиэтил, пивалоилоксиэтил, гексаноилоксиэтил, изобутирилоксиметил, этилбутирилоксиметил, диметилбутирилоксиметил, пентаноилоксиэтил, метоксикарбонилоксиметил, этоксикарбонилоксиметил, пропоксикарбонилоксиэтил, изопропоксикарбонилоксиэтил, трет-бутоксикарбонилоксиметил, метоксикарбонилоксиэтил, этоксикарбонилоксиэтил, изопропоксикарбонилоксиэтил, трет-бутил(диметил)силил, триметилсилил, метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, изопропоксиметил, (2-метилтио)этил, 3-метил-2-бутенил, 5-инданил и 3-2-бензо[C]фураноненил.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (Ia) или (Ib) или его стереоизомеры, сольваты, метаболиты, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли или сокристаллы, где

$R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^5, R^5', R^6, R^9$ или R^9' , каждый независимо, выбран из H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила или C_{2-6} алкинила, где указанные алкил, алкенил или алкинил возможно дополнительно замещены 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила или 3-6-членного карбоциклила;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' и R^9 и R^9' образует группу $\begin{matrix} \diagup \\ \text{C}=\text{CH}_2 \\ \diagdown \end{matrix}$ вместе с атомом углерода, к которому она присоединена;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' и R^9 и R^9' образует 3-6-членный карбоцикл вместе с атомом углерода, к которому она присоединена;

R^7 выбран из H или защитной группы амина;

R^8 выбран из H или защитной группы карбоксила.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (Ia) или (Ib) или его стереоизомеры, сольваты, метаболиты, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли или сокристаллы, где

$R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^5, R^5', R^6, R^9$ или R^9' , каждый независимо, выбран из замещенного или незамещенного H, F, Cl, Br, I, метила, этила, изопропила, пропила, винила, пропенила, этинила или пропинала; в случае замещения, они замещены 1-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, метила или этила;

альтернативно, R^3 и R^3' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены образуют группу

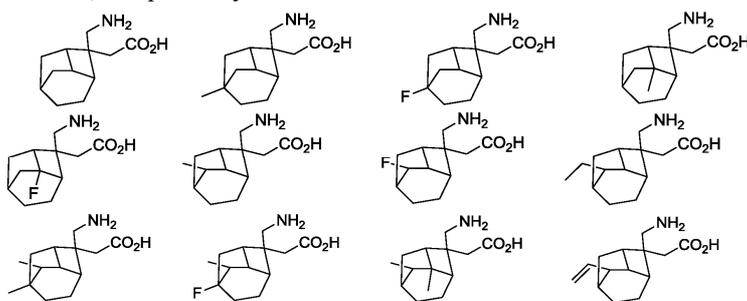


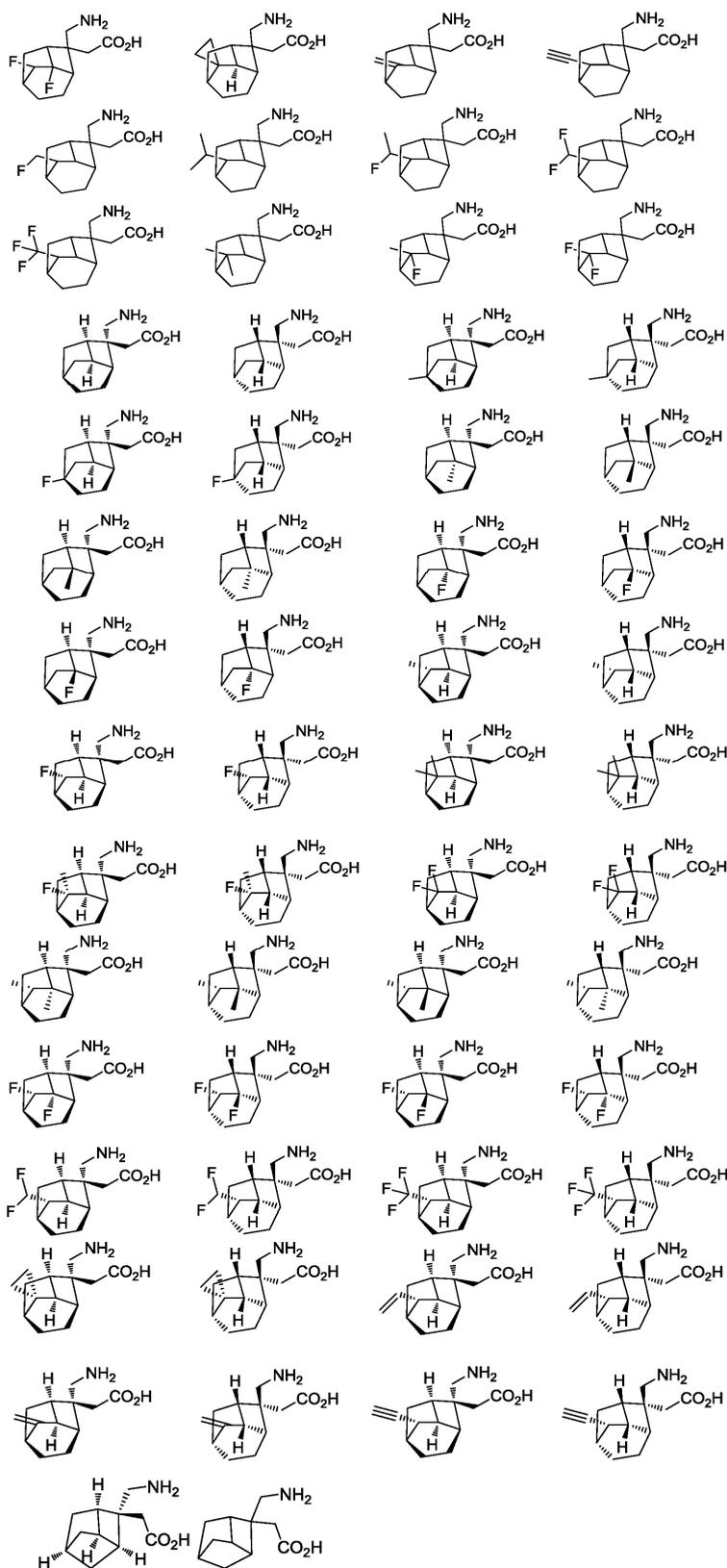
альтернативно, R^3 и R^3' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены образуют циклопропил, циклобутил или циклопентил;

R^7 представляет собой H; и

R^8 представляет собой H.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения настоящее изобретение относится, без ограничения, к соединению, выбранному из





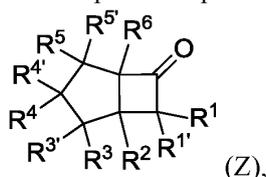
Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения предложено соединение по настоящему изобретению или его стереоизомеры, сольваты, метаболиты, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли или сокристаллы, где указанные соли выбраны из бензолсульфоната, паратолуолсульфоната или мезилата.

Одно из воплощений настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение общей формулы (I), (Ia) или (Ib) или все его стереоизомеры, сольваты, метаболиты, фармацевтически приемлемые соли, сокристаллы или пролекарства и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

Одно из воплощений настоящего изобретения относится к применению соединения общей формулы (I), (Ia) или (Ib) или всех его стереоизомеров, сольватов, метаболитов, фармацевтически приемлемых солей, сокристаллов или пролекарств, или фармацевтической композиции, содержащей это соединение, в изготовлении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения боли.

Применение является предпочтительным для лечения постгерпетической невралгии, невралгии тройничного нерва, мигрени, боли, ассоциированной с остеоартритом и суставным ревматизмом, боли в пояснице, невралгии седалищного нерва, зубной боли, боли, вызванной ожогами, боли, вызванной диабетической нейропатией, боли, вызванной нейропатией вследствие химиотерапии, невралгии, обусловленной ВИЧ (вирусом иммунодефицита человека), невралгии, обусловленной СПИД (синдромом приобретенного иммунодефицита), невралгии при раке или болей, не обусловленных невралгией, острой или хронической головной боли напряжения, послеоперационной боли, фибромиалгии, эпилепсии, длительной тревоги или синдрома беспокойных ног.

Одно из воплощений настоящего изобретения относится к промежуточному соединению для получения соединения общей формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли



где R^1 и R^4 связаны друг с другом с образованием $-(CR^9R^9)_n-$ или $-CR^9=CR^9-$;

$R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^5, R^5', R^6, R^9$ или R^9' , каждый независимо, выбран из H, F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, карбокси, карбоксилата, амидной группы, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} сульфанила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-6-членного карбоциклила или 3-6-членного гетероциклила, где указанные алкил, алкокси, сульфанил, алкенил, алкинил, карбоцикл или гетероцикл возможно дополнительно замещены 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, карбокси, C_{1-6} алкила, 3-6-членного карбоциклила или 3-6-членного гетероциклила, и указанный гетероцикл содержит 1-2 гетероатома, выбранных из N, O или S;

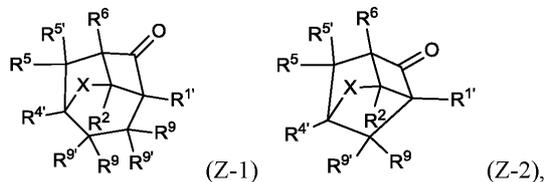
n выбран из 1, 2 или 3;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' , R^5 и R^5' , R^9 и R^9' образует группу  вместе с атомом уг-

лерода, к которому она присоединена, и указанная группа  возможно дополнительно замещена 0-2 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила, 3-6-членного карбоциклила или 3-6-членного гетероциклила, где указанные алкил, 3-6-членный карбоцикл или 3-6-членный гетероцикл возможно дополнительно замещены 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, карбокси, C_{1-6} алкила, 3-6-членного карбоциклила или 3-6-членного гетероциклила;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' , R^5 и R^5' , R^9 и R^9' образует 3-6-членный карбоцикл вместе с атомом углерода, к которому она присоединена, и указанный карбоцикл возможно дополнительно замещен 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} сульфанила.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (Z) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из соединений общей формулы (Z-1) или (Z-2)



X представляет собой CR^3R^3' ;

$R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^5, R^5', R^6, R^9$ или R^9' , каждый независимо, выбран из H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила или C_{2-6} алкинила, где указанные алкил, алкенил или алкинил возможно дополнительно замещены 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила или 3-6-членного карбоциклила;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' и R^9 и R^9' образует группу  вместе с атомом углерода, к которому она присоединена;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' и R^9 и R^9' образует 3-6-членный карбоцикл вместе с атомом углерода, к которому она присоединена.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (Z) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

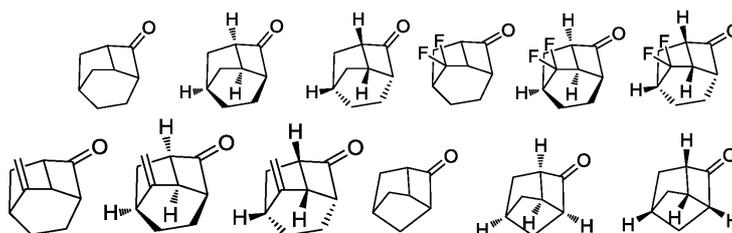
$R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^5, R^5', R^6, R^9$ или R^9 , каждый независимо, выбран из замещенного или незамещенного H, F, Cl, Br, I, метила, этила, изопропила, пропила, винила, пропенила, этинила или пропинила; в случае замещения, они замещены 1-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, метила или этила;

альтернативно, R^3 и R^3' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу



альтернативно, R^3 и R^3' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил или циклопентил.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (Z) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из



Если не оговорено особо, термины, использованные в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

Все атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота или F, Cl, Br, I, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, включают их изотопы. Все атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, возможно дополнительно заменены одним или более чем одним их соответствующим изотопом, где изотопы углерода включают ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C , изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также известный как тяжелый водород) и тритий (T, также известный как сверхтяжелый водород), изотопы кислорода включают ^{16}O , ^{17}O и ^{18}O , изотопы серы включают ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S и ^{36}S , изотопы азота включают ^{14}N и ^{15}N , изотопы фтора включают ^{17}F и ^{19}F , изотопы хлора включают ^{35}Cl и ^{37}Cl , и изотопы брома включают ^{79}Br и ^{81}Br .

Термин "алкил" означает линейный или разветвленный насыщенный алифатический углеводород, имеющий от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода и еще более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, необутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил и их различные разветвленные изомеры. Алкил может быть возможно дополнительно замещен 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, тиола, нитро, циано, amino, алкиламино, амидной группы, алкенила, алкинила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, 3-8-членного карбоциклила, 3-8-членного гетероциклила, 3-8-членного карбоциклокси, 3-8-членного гетероциклокси, карбокси или карбоксилата. Термин "алкил", использованный в настоящем описании, имеет значение, определенное здесь.

Термин "алкокси" означает -O-алкил. Неограниченные примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси или н-гексилокси. Алкил может быть возможно дополнительно замещен 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, тиола, нитро, циано, amino, алкиламино, алкенила, алкинила, алкила, гидроксиалкила, алкокси, карбоциклила, гетероциклила, карбоциклокси, гетероциклокси, карбокси или карбоксилата. Термин "алкокси", использованный в настоящем описании, имеет значение, определенное здесь.

Термин "сульфанил" относится к -S-алкилу. Неограниченные примеры включают метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, н-пентилтио или н-гексилтио. Алкил может быть возможно дополнительно замещен 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, тиола, нитро, циано, amino, алкиламино, алкенила, алкинила, алкила, гидроксиалкила, алкокси, карбоциклила, гетероциклила, карбоциклокси, гетероциклокси, карбокси или карбоксилата. Термин "сульфанил", использованный в настоящем описании, имеет значение, определенное здесь.

Термин "амино" относится к $-\text{NH}_2$.

Термин "циано" относится к $-\text{C}\equiv\text{N}$.

Термин "гидроксил" относится к -OH.

Термин "тиол" относится к -SH.

Термин "карбокси" относится к -COOH.

Термин "карбоксилат" относится к $-\text{COOR}^{10}$, где R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил.

Термин "амидная группа" относится к $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{11'}$, где R^{11} и $\text{R}^{11'}$, каждый независимо, выбран из H, алкила или карбоциклила, и R^{11} и $\text{R}^{11'}$ могут быть возможно дополнительно замещены 0-3 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, тиола, $-\text{SR}^{12}$, нитро, циано, amino, алкиламино, амидной группы,

алкенила, алкинила, алкила, гидроксильного алкила, алкокси, карбоциклила, гетероциклила, карбоциклокси, гетероциклокси, карбокси или карбоксилата, где R¹² выбран из C₁₋₆алкила, 3-8-членного карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила.

Термин "алкенил" относится к линейному или разветвленному ненасыщенному алифатическому углеводороду, имеющему от 1 до 3 углерод-углеродных двойных связей и состоящему из 2-20 атомов углерода, предпочтительно 2-12 атомов углерода, более предпочтительно 2-8 атомов углерода и даже более предпочтительно 2-6 атомов углерода. Неограниченные примеры включают винил, пропен-2-ил, бутен-2-ил, бутен-3-ил, пентен-2-ил, пентен-4-ил, гексен-2-ил, гексен-3-ил, гептен-2-ил, гептен-3-ил, гептен-4-ил, октен-3-ил, нонен-3-ил, децен-4-ил и ундецен-3-ил. Алкенил может быть возможно дополнительно замещен 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, алкила, алкокси, линейного алкенила, линейного алкинила, amino, нитро, циано, тиола, амидной группы, карбоциклила или гетероциклила.

Термин "алкинил" относится к линейному или разветвленному ненасыщенному алифатическому углеводороду, имеющему от 1 до 3 углерод-углеродных тройных связей и состоящему из 2-20 атомов углерода, предпочтительно 2-12 атомов углерода, более предпочтительно 2-8 атомов углерода и даже более предпочтительно 2-6 атомов углерода. Неограниченные примеры включают этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, бутин-3-ил, 3,3-диметилбутин-2-ил, пентин-1-ил, пентин-2-ил, гексин-1-ил, 1-гептин-1-ил, гептин-3-ил, гептин-4-ил, октин-3-ил, нонин-3-ил, децин-4-ил, ундецин-3-ил и додецин-4-ил. Алкинил может быть возможно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, алкила, алкокси, линейного алкенила, линейного алкинила, amino, нитро, циано, тиола, амидной группы, карбоциклила или гетероциклила.

Термин "карбоциклил" относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической циклической группе, которая может представлять собой 3-8-членное моноциклическое кольцо, 4-12-членное конденсированное кольцо или 10-15-членную трициклическую кольцевую систему и может быть присоединена мостиковой связью или посредством спирокольца. Неограниченные примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклододецил, циклобу-



тил, циклопентенил, циклогексенил,

Карбоциклил может быть возможно дополнительно замещен 0-8 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, =O, гидроксильного, тиола, нитро, циано, amino, алкиламино, амида, алкенила, алкинила, алкила, гидроксильного алкила, алкокси, карбоциклила, гетероциклила, карбоциклокси, гетероциклокси, карбокси или карбоксилата. Термин "карбоциклил", использованный в настоящем описании, имеет значение, определенное здесь.

Термин "гетероциклил" относится к замещенному или незамещенному, насыщенному или ненасыщенному, ароматическому или неароматическому кольцу, имеющему от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и указанное ароматическое или неароматическое кольцо может представлять собой 3-8-членную моноциклическую кольцевую систему, 4-12-членную бициклическую кольцевую систему или 10-15-членную трициклическую кольцевую систему. Атомы N и S, возможно замещенные в кольце гетероциклила, могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероциклил может быть присоединен к гетероатому или атому углерода и может быть присоединен мостиковой связью или посредством спирокольца. Неограниченные примеры включают эпоксиэтил, азиридилил, оксетанил, азетидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксан, азепанил, пиридил, фурил, тиенил, пиранил, n-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, имидазол, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил, дигидрофурил, дигидропиранил, дитиоланил, тетрагидрофуранил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазол, тетрагидротиазол, тетрагидропиранил, бензимидазол, бензопиридил, пирролопиридил, бензодигидрофуранил, азабицикло[3.2.1]октанил, азабицикло[5.2.0]нонанил, оксатрицикло[5.3.1.1]додеканил, адамантил и оксапиристо[3.3]гептил. Гетероциклил может быть возможно дополнительно замещен 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, =O, гидроксильного, тиола, нитро, циано, amino, алкиламино, амидной группы, алкенила, алкинила, алкила, гидроксильного алкила, алкокси, карбоциклила, гетероциклила, карбоциклокси, гетероциклокси, карбокси или карбоксилата. Термин "гетероциклил", использованный в настоящем описании, имеет значение, определенное здесь.

Термин "защитная группа амина" относится к группе для защиты amino, которая подходит для защиты аминогруппы от химического взаимодействия, но легко удаляется после того, как требуемое химическое воздействие завершено в других частях молекулы. Неограниченные примеры включают формил, ацетил, фенилацил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, пропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, феноксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, бензилкарбонил, бензил, фенилметил, тритил и фталоил, но не ограничиваются ими.

Термин "защитная группа карбоксила" относится к группе для защиты карбокси, которая подходит для защиты карбоксигруппы от химического взаимодействия, но легко удаляется после того, как требуемое химическое воздействие завершено в других частях молекулы. Неограниченные примеры включают

метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, необутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, трихлорэтил, бензил, паранитробензил, ортонитробензил, параметоксibenзил, паратрет-бутилбензил, ацетоксиметил, пропионилоксиметил, бутирилоксиметил, изобутирилоксиметил, пентоксиметил, пивалоилоксиметил, ацетоксиэтил, ацетоксипропил, ацетоксибутил, пропионилоксиэтил, пропионилоксипропил, бутирилоксиэтил, изобутирилоксиэтил, пивалоилоксиэтил, гексаноилоксиэтил, изобутирилоксиметил, этилбутирилоксиметил, диметилбутирилоксиметил, пентаноилоксиэтил, метоксикарбонилоксиметил, этоксикарбонилоксиметил, пропоксикарбонилоксиэтил, изопророксикарбонилоксиэтил, трет-бутоксикарбонилоксиметил, метоксикарбонилоксиэтил, этоксикарбонилоксиэтил, изопророксикарбонилоксиэтил, трет-бутил(диметил)силил, триметилсилил, метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, изопророксиметил, (2-метилтио)этил, 3-метил-2-бутенил, 5-инданил и 3-2-бензо[С]фураноненил, но не ограничиваются ими.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" или "его фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая сохраняет биологическую эффективность и свойства свободной кислоты или свободного основания, и ее получают посредством взаимодействия между свободной кислотой и нетоксичным неорганическим или органическим основанием или между свободным основанием и нетоксичной неорганической или органической кислотой.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более чем одного соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или пролекарства с другими химическими компонентами, где "другие химические компоненты" относятся к фармацевтически приемлемым носителям или эксципиентам и/или одному или более чем одному дополнительному терапевтическому агенту.

Термин "носитель" означает вещество, которое не вызывает значительного раздражения организма и не подавляет биологическую активность и не ухудшает свойства данного соединения.

Термин "эксципиент" означает инертное вещество, добавляемое в фармацевтическую композицию для облегчения введения соединения. Неограниченные примеры включают карбонат кальция, фосфат кальция, сахара, крахмал, производные целлюлозы (включая микрокристаллическую целлюлозу), желатин, растительные масла, полиэтиленгликоли, разбавитель, гранулирующий агент, смазывающее вещество, связующее вещество и разрыхлитель.

Термин "пролекарство" означает соединение, которое может быть превращено посредством метаболизма *in vivo* в биологически активное соединение по настоящему изобретению. Пролекарство по настоящему изобретению получают посредством модификации amino- или карбоксигрупп в соединении по настоящему изобретению. Такая модификация может быть удалена *in vivo* или посредством общепринятых действий, так чтобы получить исходное соединение. Когда пролекарство по настоящему изобретению вводят млекопитающему, оно расщепляется с образованием свободной amino- или карбоксигрупп(ы).

Термин "сокристалл" относится к кристаллу, образованному путем связывания активного фармацевтического ингредиента (API) и образующего сокристалл вещества (CCF) посредством действия водородных связей или других нековалентных связей, где и API, и CCF в чистом виде являются твердыми веществами при комнатной температуре, и эти компоненты присутствуют в фиксированном стехиометрическом соотношении. Сокристалл представляет собой многокомпонентный кристалл, охватывая как бинарный сокристалл, образованный двумя нейтральными твердыми веществами, так и сложносоставной сокристалл, образованный нейтральными твердыми веществами и солью или сольватом.

Термин "животное" включает млекопитающих, таких как люди, животные-компаньоны, животные зоопарков и домашние животные, предпочтительно людей, лошадей или собак.

"Стереоизомер" относится к изомеру вследствие разного пространственного расположения атомов в молекуле, включая цис-транс-изомеры, энантимеры и конформационные изомеры.

Термин "возможный" или "возможно" означает, что событие или вариант развития, описываемый этим термином, может происходить, но не обязательно происходит, и охватывает оба случая, когда событие или вариант развития происходит или не происходит. Например, "гетероцикллил, возможно замещенный алкилом" означает, что алкил может присутствовать, но не обязательно присутствует, и включает как случай, когда гетероцикллил замещен алкилом, так и случай, когда гетероцикллил не замещен алкилом.

"IC₅₀" (измеренная концентрация полумаксимального ингибирования): концентрация исследуемого соединения, требуемая для ингибирования 50% связывания габапентина с кальциевым каналом.

Описание графических материалов

На чертеже показаны результаты эксперимента на животной модели лигатуры спинальных нервов L5-L6 (SNL).

Подробное описание изобретения

Технические решения настоящего изобретения далее подробно описаны здесь вместе с графическими материалами и примерами, но объем правовой охраны настоящего изобретения не ограничивается этим.

Структуры соединений определяли посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-

спектроскопии (МС). Сдвиги ЯМР (δ) представлены в 10^{-6} млн⁻¹ (миллионных долях). Измерения методом ЯМР проводили на приборе Bruker ADVANCE III 400 NMR и приборе Bruker ADVANCE 300 NMR, в которых растворителями для измерений служили гексадегтеродиметилсульфоксид (DMSO-d₆), дейтерохлороформ (CDCl₃) и дейтерометанол (CD₃OD), а внутренним стандартом служил тетраметилсилан (ТМС).

Измерения методом МС проводили с помощью масс-спектрометра Agilent 6120B (ЭРИ) (электро-распылительная ионизация) и Agilent 6120B (ХИАД) (химическая ионизация при атмосферном давлении).

Измерения методом ВЭЖХ проводили с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1260 DAD с диодно-матричным детектором (ДМД) (колонка Zorbax SB-C18 100×4,6 мм, 3,5 мкм).

Силикагелевая пластина для тонкослойной хроматографии: силикагелевая пластина HSGF254 (Huanghai, Yantai) или силикагелевая пластина GF254 (Qingdao). Размер силикагелевой пластины, используемой для тонкослойной хроматографии (ТСХ), составлял от 0,15 до 0,20 мм, а размер пластины для выделения продукта и очистки посредством ТСХ составлял от 0,4 до 0,5 мм.

В колоночной хроматографии обычно использовали силикагель (Huanghai, Yantai) размером от 200 до 300 меш в качестве носителя.

Известные исходные вещества в настоящем изобретении могут быть синтезированы в результате или при использовании способов, известных в данной области техники, или могут быть приобретены у компаний, таких как Titansci, Energy Chemical, Demochem (Shanghai), Kelong Chemical (Chengdu), Accela ChemBio и J&K Scientific.

В атмосфере N₂ означает, что реакционный сосуд присоединен к баллону с N₂ объемом около 1 л.

В атмосфере H₂ означает, что реакционный сосуд присоединен к баллону с H₂ объемом около 1 л.

Реакции гидрирования обычно включают процесс вакуумирования и нагнетания H₂, повторяемый 3 раза.

В примерах, если не оговорено особо, взаимодействия проводят в атмосфере N₂.

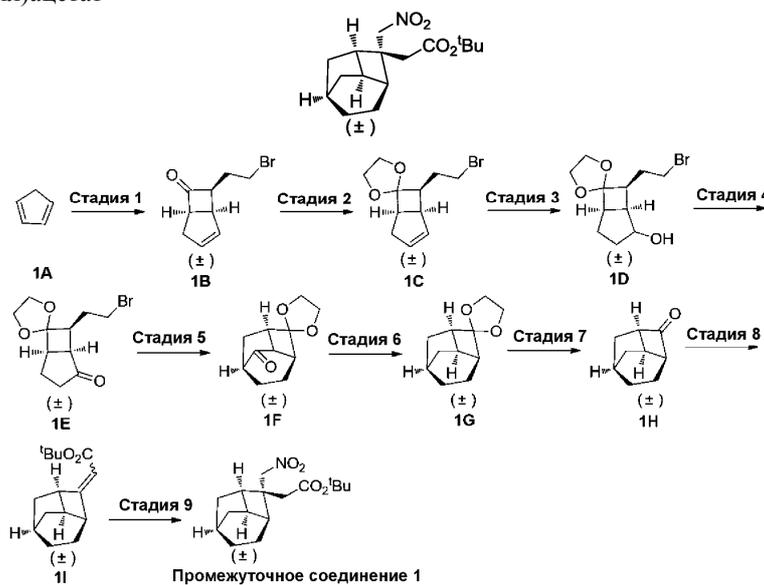
В примерах, если не оговорено особо, растворы относятся к водным растворам.

В примерах, если не оговорено особо, температуры реакций представляют собой комнатную температуру, и наиболее подходящая комнатная температура в качестве температуры реакции составляет от 20 до 30°C.

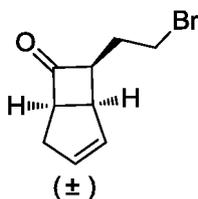
Et означает этил.

^tBu означает трет-бутил.

Промежуточное соединение 1. (±)-трет-Бутил-2-((1R,2R,3S,6R,8R)-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)ацетат



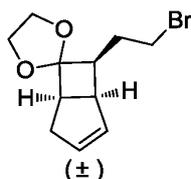
Стадия 1. (±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-он (1B)



Циклопентадиен (1A) (26,4 г; 0,4 моль) и циклогексан (1200 мл) добавляли в реакционную колбу, для защиты нагнетали азот, затем добавляли триэтиламин (24,2 г; 0,24 моль) и систему нагревали до температуры дефлегмации. По каплям добавляли раствор 4-бромбутирилхлорида (44,4 г; 0,24 моль) в циклогексане (50 мл; 25 мл/ч) с последующим взаимодействием при температуре дефлегмации в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор фильтровали посредством отсасывания и промывали циклогексаном (100 мл×3). Фильтраты объединяли и последовательно промывали насыщенным хлоридом аммония (500 мл×3) и водой (500 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 80:1) с получением (±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она (1B) (12 г; выход: 24%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.97-5.85 (m, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 1H), 3.67 (dd, 2H), 3.47 (t, 2H), 2.68 (ddd, 1H), 2.47-2.31 (m, 1H), 2.13 (dq, 1H), 1.93 (ddd, 1H).

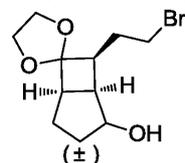
Стадия 2. (±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)спиро[бицикло[3.2.0]гепт[2]ен-6,2'-[1,3]диоксолан] (1C)



(±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-он (1B) (37 г; 0,173 моль), моногидрат паратолуолсульфоновой кислоты (1,6 г; 8,6 ммоль), этиленгликоль (42,9 г; 0,692 моль) и толуол (320 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и нагревали до температуры дефлегмации и воду отгоняли в течение 5 ч. После охлаждения реакционный раствор вливали в ледяную воду, куда добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, пока значение pH не достигло примерно 7. Смесь экстрагировали этилацетатом (400 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 100:1) с получением соединения (±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)спиро[бицикло[3.2.0]гепт[2]ен-6,2'-[1,3]диоксолана] (1C) (27,4 г; выход: 61%) в виде желтого масла.

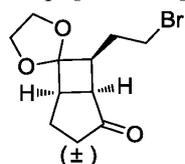
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.94-5.83 (m, 1H), 5.67-5.56 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.02 (ddd, 2H), 2.48-2.25 (m, 2H), 1.99-1.78 (m, 2H).

Стадия 3. (±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,2'-[1,3]диоксолан]-2-ол (1D)



(±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)спиро[бицикло[3.2.0]гепт[2]ен-6,2'-[1,3]диоксолан] (1C) (27,4 г; 0,11 моль) и тетрагидрофуран (330 мл) добавляли в реакционную колбу, по каплям добавляли раствор диметилсульфид-боранового комплекса (55 мл; 0,55 моль) на бане с ледяной водой и взаимодействие проводили в течение 2 ч на бане с ледяной водой. Затем последовательно по каплям добавляли очищенную воду (1,1 моль), водный раствор гидроксида натрия (3 моль/л; 360 мл) и раствор пероксида водорода (содержащий 1,1 моль H₂O₂), затем смесь нагревали до комнатной температуры для взаимодействия в течение 3 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл×3) и органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (500 мл×2) и водой (500 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,2'-[1,3]диоксолан]-2-ола (1D) (30 г) в виде светло-желтой маслянистой жидкости, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4. (±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,2'-[1,3]диоксолан]-2-он (1E)

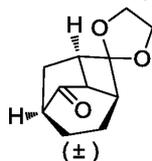


(±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,2'-[1,3]диоксолан]-2-ол (1D) (30 г; 0,11 моль) и дихлорметан (500 мл) добавляли в реакционную колбу, помещали на ледяную баню и отдельными порциями добавляли перйодинан Десс-Мартина (70 г; 0,17 моль) с последующим взаимодействием при комнатной температуре в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли дихлорметан (300 мл) и вод-

ный раствор тиосульфата натрия (2 моль/л; 500 мл) с последующим перемешиванием в течение 30 мин для обеспечения разделения фаз. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (300 мл×2). Органические фазы объединяли и промывали раствором гидроксида натрия (2 моль/л; 500 мл×2) и водой (500 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 10:1) с получением (±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,2'-[1,3]диоксолан]-2-она (1E) (15 г; выход: 50%) в виде светло-желтой маслянистой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.02-3.81 (m, 4H), 3.40 (dd, J=10,3, 3,8 Гц, 2H), 3.15 (td, J=10,3, 4,9 Гц, 2H), 2.61 (ddd, J=20,6, 14,0, 8,1 Гц, 2H), 2.27 (ddt, J=18,9, 9,6, 1,8 Гц, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.99-1.70 (m, 3H).

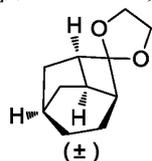
Стадия 5. (±)-(1'R,3'S,6'S,8'R)-спиро[[1,3]диоксолан-2,2'-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан]-7'-он (1F)



трет-Бутоксид калия (0,58 г; 5,2 ммоль) и толуол (40 мл) добавляли в реакционную колбу, для защиты нагнетали азот, и смесь охлаждали до -15°C. По каплям добавляли раствор (±)-(1S,5R,7S)-7-(2-бромэтил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,2'-[1,3]диоксолан]-2-она (1E) в толуоле (1,1 г; 1 ммоль; 5 мл) и смесь оставляли для взаимодействия при -15°C в течение 1 ч и затем нагревали до 0°C с последующим перемешиванием в течение 1 ч. Пока смесь находилась на ледяной бане, по каплям добавляли насыщенный раствор хлорида аммония до тех пор, пока значение pH не достигло примерно 7. Смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл×3). Органическую фазу промывали водой (80 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 8:1) с получением (±)-(1'R,3'S,6'S,8'R)-спиро[[1,3]диоксолан-2,2'-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан]-7'-она (1F) (0,4 г; выход: 51%) в виде светло-желтого масла.

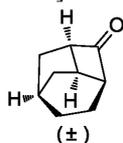
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.04-3.86 (m, 4H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.53 (ddd, J=8,6, 5,6, 1,7 Гц, 1H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.24-2.01 (m, 2H), 1.95 (d, J=13,2 Гц, 1H), 1.61 (dddd, J=14,4, 7,6, 2,6, 0,7 Гц, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H).

Стадия 6. (±)-(1'R,3'S,6'R,8'R)-спиро[[1,3]диоксолан-2,2'-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан] (1G)



(±)-(1'R,3'S,6'S,8'R)-спиро[[1,3]диоксолан-2,2'-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан]-7'-он (1F) (9,5 г; 49 ммоль), диэтиленгликоль (170 мл), гидразин-гидрат (18,4 г; 294 ммоль) и гидроксид калия (16,5 г; 294 ммоль) добавляли в реакционную колбу с последующим взаимодействием при 180°C в течение 3 ч. Воду удаляли при 70°C посредством выпаривания с помощью ротационного испарителя при пониженном давлении и температуру повышали до 220°C с последующим перемешиванием в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (200 мл) в этот реакционный раствор, который экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (300 мл×3). Органическую фазу промывали соляной кислотой (1 моль/л; 500 мл×2) и водой (500 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 60:1) с получением (±)-(1'R,3'S,6'R,8'R)-спиро[[1,3]диоксолан-2,2'-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан] (1G) (5,6 г) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 7. (±)-(1R,3S,6R,8R)-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-он (1H)

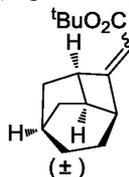


В реакционную колбу добавляли (±)-(1'R,3'S,6'R,8'R)-спиро[[1,3]диоксолан-2,2'-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан] (1G) (5,6 г; 31 ммоль), растворитель тетрагидрофуран (60 мл) и воду (20 мл) и пока смесь находилась на ледяной бане по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (7 г; 62 ммоль) с последующим взаимодействием при 45°C в течение 3 ч. Пока смесь находилась на ледяной бане по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до тех пор, пока значение pH не достигло примерно 7. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органическую фазу промывали водой (200 мл×2), су-

шили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 100:1) с получением (\pm)-(1R,3S,6R,8R)-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-она (1H) (3,5 г; выход: 83%) в виде белого твердого вещества.

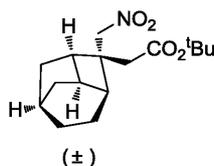
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.47-3.33 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H), 2.84-2.69 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 1H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.93 (d, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.56-1.35 (m, 4H), 1.27-1.10 (m, 1H).

Стадия 8. (\pm)-трет-Бутил-2-((1R,3S,6R,8R)-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-илиден)ацетат (1I)



Гидрид натрия (60%; 0,8 г; 33,4 ммоль) и тетрагидрофуран (80 мл) добавляли в реакционную колбу и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор трет-бутилдидилфосфоацетата (7,5 г; 33,4 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с последующим взаимодействием при 0°C в течение 20 мин. По каплям добавляли раствор (\pm)-(1R,3S,6R,8R)-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-она (1H) (3,5 г; 25,7 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с последующим взаимодействием при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл) в этот реакционный раствор, который перемешивали и оставляли для разделения фаз. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (\pm)-трет-бутил-2-((1R,3S,6R,8R)-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-илиден)ацетата (1I) (5,1 г) в виде светло-желтого маслянистого неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 9. (\pm)-трет-Бутил-2-((1R,2R,3S,6R,8R)-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 1)

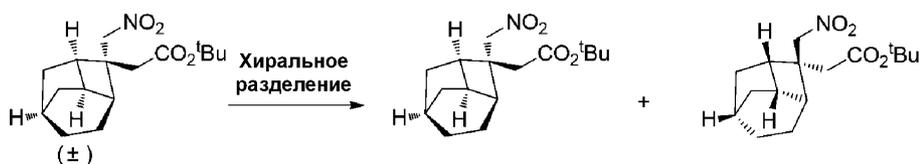


Неочищенный продукт, полученный на предыдущей стадии, (\pm)-трет-бутил-2-((1R,3S,6R,8R)-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-илиден)ацетат (1I) (5 г; 24,3 ммоль), нитрометан (90 мл) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (6,6 г; 43,7 ммоль) последовательно добавляли в реакционную колбу и нагревали до 70°C для проведения взаимодействия в течение 6 ч. Этилацетат (100 мл) и 1 моль/л раствор HCl (100 мл) добавляли в этот реакционный раствор, который перемешивали и оставляли для разделения фаз. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 100:1) с получением (\pm)-трет-бутил-2-((1R,2R,3S,6R,8R)-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 1) (5 г; выход: 70%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Получение промежуточных соединений 2 и 3.

Промежуточное соединение 2. трет-Бутил-2-((1R,2R,3S,6R,8R)-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)ацетат.

Промежуточное соединение 3. трет-Бутил-2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)ацетат.

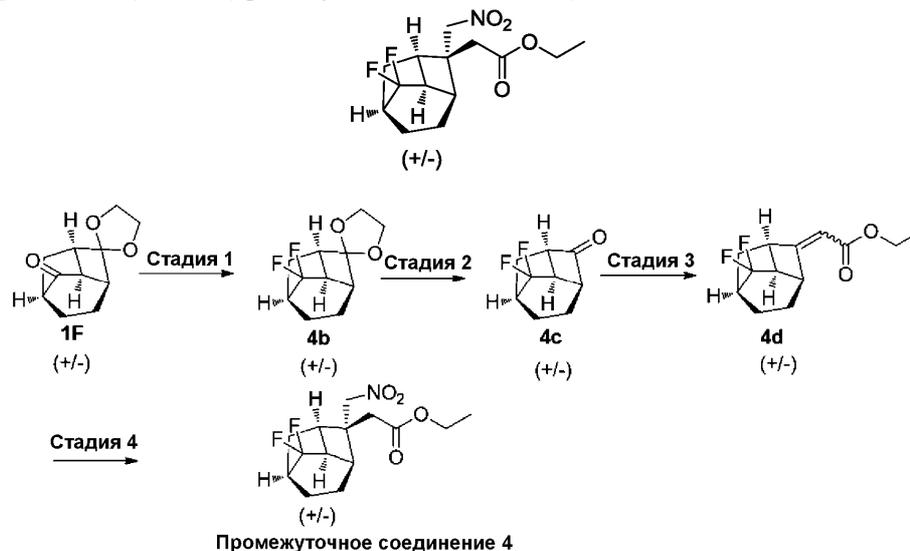


(\pm)-трет-Бутил-2-((1R,2R,3S,6R,8R)-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 1) (2 г) использовали для хирального разделения. Условия получения: прибор система Thar 350 для препаративной СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) (SFC-9), колонка Chiral-Pak AD (300×50 мм ID (внутренний размер), 10 мкм); подвижная фаза А: CO₂, В: метанол; градиент В 25%; скорость потока 200 мл/мин; температура колонки 38°C.

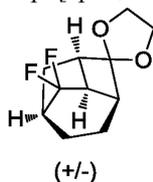
После разделения получили два оптических изомера: пик 1 (время удерживания: 2,3 мин; 0,624 г) и пик 2 (время удерживания: 3,1 мин; 0,636 г), где пик 1 представлял собой промежуточное соединение 3 (бесцветная маслянистая жидкость, 0,624 г), и пик 2 представлял собой промежуточное соединение 2

(бесцветная маслянистая жидкость, 0,636 г).

Промежуточное соединение 4. (±)-Этил-2-((1R,2R,3S,6S,8R)-7,7-дифтор-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 4)



Стадия 1. (±)-(1R,3S,6S,8R)-7,7-дифторспиро[трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2,2'-[1,3]диоксолан] (4b)



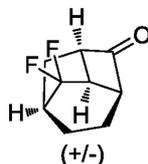
Соединение 1F (10 г; 0,051 моль) растворяли в дихлорметане (120 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане и добавляли раствор трифторида диэтиламиносеры (41,495 г; 0,257 моль) в дихлорметане (15 мл). Ледяную баню убирали, температуру постепенно повышали до температуры дефлегмации, температуру поддерживали на этом уровне, при котором взаимодействие проводили в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор вливали в насыщенный раствор гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагировали дихлорметаном (80 мл×3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 50:1) с получением соединения 4b (7,795 г; выход: 70%) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.99-3.81 (m, 4H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.69 (dd, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ -97,64 (d, J=226,1 Гц), -118,44 (d, J=226,1 Гц).

ЖХ-МС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия) m/z (ЭРИ): 217,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. (1R,3S,6S,8R)-7,7-дифтортрицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-он(±) (4c)

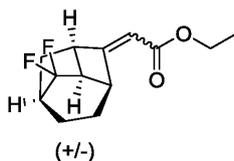


Соединение 4b (7,79 г; 0,036 моль) растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (32 мл) и воды (11 мл), по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (32 мл) и температуру повышали до 70°C для проведения взаимодействия в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем до 0°C, доводили до нейтрального значения pH посредством добавления раствора гидроксида натрия (2 моль/л) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 4c в виде светлого твердого вещества (4,82 г; выход: 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.58-3.39 (m, 2H), 2.92 (dddd, 1H), 2.47 (ddd, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 1H), 1.66-1.47 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ -96,49 (d, J=228,2 Гц), -116,83 (d, J=228,7 Гц).

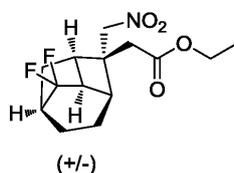
Стадия 3. (±)-Этил-2-((1R,3S,6S,8R)-7,7-дифтортрицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-илиден)ацетат (4d)



Гидрид натрия (1,34 г; 0,034 моль) добавляли в безводный тетрагидрофуран (50 мл), перемешивали и охлаждали до -5°C на ледяной бане. По каплям добавляли триэтилфосфоацетат (7,53 г; 0,034 моль) и температуру поддерживали на этом уровне, при котором проводили взаимодействие в течение 15 мин. Затем медленно по каплям добавляли соединение 4с (4,82 г; 0,028 моль) и ледяную баню убирали с последующим взаимодействием при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до 0°C и медленно по каплям добавляли насыщенный раствор хлорида аммония для доведения значения pH до примерно 7. Добавляли 20 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 20:1) с получением соединения 4d (4,75 г; выход: 70%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС m/z (ЭРИ): 243,1 [M+1]⁺.

Стадия 4. (\pm)-Этил-2-((1R,2R,3S,6S,8R)-7,7-дифтор-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 4)



Соединение 4d (4,75 г; 0,02 моль) добавляли в трехгорлую колбу при комнатной температуре и добавляли нитрометан (7 мл) и 1,8-дизабициклоундец-7-ен (DBU) (5,97 г; 0,039 моль). Затем температуру повышали до 85°C для проведения взаимодействия в течение 4 ч и затем понижали до комнатной температуры. Реакционную систему вливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном (20 мл \times 3). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), от 200:1 до 30:1) с получением промежуточного соединения 4 (4,04 г; выход 68%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.82 (q, 2H), 4.20-4.11 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.64 (dt, 3H), 2.42-2.15 (m, 3H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.56 (dd, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 3H).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 170.77, 134.05, 131.53, 129.01, 81.42, 60.77, 42.00, 40.22, 38.97, 32.54, 30.09, 27.81, 16.63, 14.08.

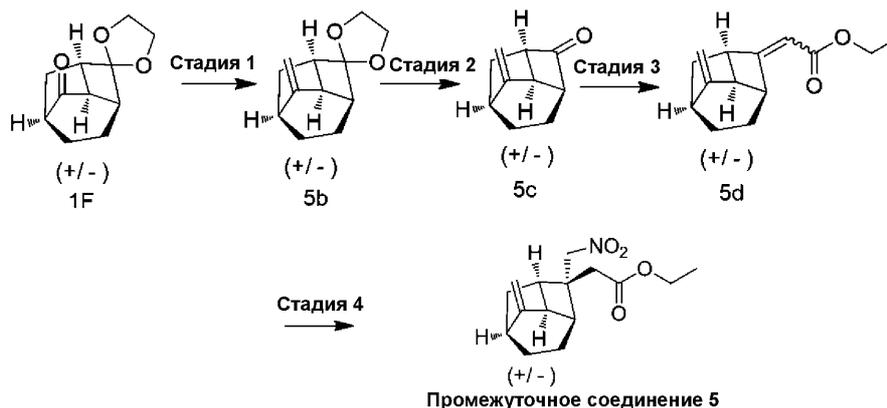
¹⁹F ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ -100,34 (d, J=229,9 Гц), -121,37 (d, J=229,9 Гц).

ЖХ-МС m/z (ЭРИ): 326,0 [M+Na]⁺.

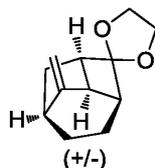
Промежуточное соединение 4 (4,04 г) использовали для хирального разделения и после разделения получили два оптических изомера: промежуточное соединение 4-1 (время удерживания: 17,2 мин; 2,0 г; бесцветная прозрачная жидкость; ee% (энантиомерный избыток) составляет 99%) и промежуточное соединение 4-2 (время удерживания: 23,5 мин; 2,0 г; бесцветная прозрачная жидкость; ee% составляет 99%).

Условия получения: прибор Gilson GX-281; колонка CHIRALPAK AD-H, 20 \times 250 мм ID, 5 мкм; подвижная фаза А: н-гексан и В: этанол; изократическое разделение А 50%; скорость потока 12 мл/мин; обратное давление 1000 фунт/кв.дюйм (6,9 МПа); температура колонки 30°C ; длина волны 210 нм; цикл 35 мин; подготовка образца соединения растворяли в этаноле; ввод пробы 850 мг/шприц.

Промежуточное соединение 5. Этил-2-((1R,3S,6S,8R)-7-метилен-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)ацетат



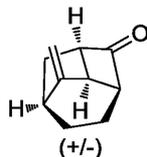
Стадия 1. (±)-(1R,3S,6S,8R)-7-метиленспиро[трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2,2'-[1,3]диоксолан] (соединение 5b)



Бромид метил(трифенил)фосфония (55,2 г; 154 ммоль) и 300 мл безводного тетрагидрофурана добавляли в реакционную колбу и охлаждали до 0°C, подавая N₂ для защиты. Отдельными порциями добавляли трет-бутоксид калия (17,3 г; 154 ммоль). После добавления температуру поддерживали в течение 5 мин, затем повышали до комнатной температуры для проведения взаимодействия в течение 30 мин и затем понижали до 0°C. По каплям добавляли раствор соединения 1F в 100 мл тетрагидрофурана и температуру повышали до комнатной температуры для проведения взаимодействия в течение 1 ч и затем понижали до 0°C. По каплям добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для доведения pH до нейтрального значения. Добавляли 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и эту смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением соединения 5b (9,6 г; выход: 97%) в виде светло-желтой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.80-4.73 (d, 2H), 3.93-3.85 (m, 4H), 2.82-2.76(m, 3H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 3H), 1.43-1.32 (m, 2H).

Стадия 2. (±)-(1R,3S,6S,8R)-7-метилентрицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-он (соединение 5c)

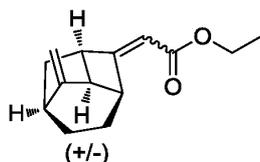


В раствор соединения 5b (9,6 г; 0,050 моль; растворенное в 65 мл тетрагидрофурана и 22 мл очищенной воды) добавляли трифторуксусную кислоту (TFA) (13 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и pH доводили до значения 7-8 посредством добавления гидроксида натрия (2 моль/л). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением желтого маслянистого соединения 5c (8,0 г; 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.97-4.92 (d, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.59-1.56 (d, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.44-1.32(m, 2H).

МС m/z (ЭРИ): 149,1[M+1].

Стадия 3. (±)-Этил (E)-2-((1R,3S,6S,8R)-7-метилентрицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-илиден)ацетат (соединение 5d)

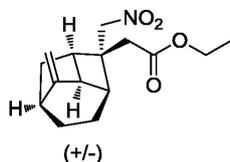


В раствор гидрида натрия (2,8 г; 0,070 моль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (16,0 г; 0,070 моль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли соединение 5c (8,0 г; 0,054 моль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный раствор хлорида аммония для доведения pH до значения 7,0. Добавляли воду (100 мл) и водный слой экстрагировали эти-

лацетатом (3×100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 20:1) с получением соединения 5d (8,9 г; 76%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.67-5.56 (dt, 1H), 4.85-4.84 (d, 1H), 4.78-4.77 (dd, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.83-3.68 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.30-1.25 (m, 3H).

Стадия 4. (±)-Этил-2-((1R,3S,6S,8R)-7-метилен-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 5)



В раствор соединения 5d (8,6 г; 0,039 моль) в нитрометане (80 мл) добавляли 1,8-диазобисциклоундец-7-ен (DBU) (12 г; 0,079 моль) при 25°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч и затем вливали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), от 200:1 до 30:1) с получением промежуточного соединения 5 (10,0 г; 90,9%) в виде желтого масла.

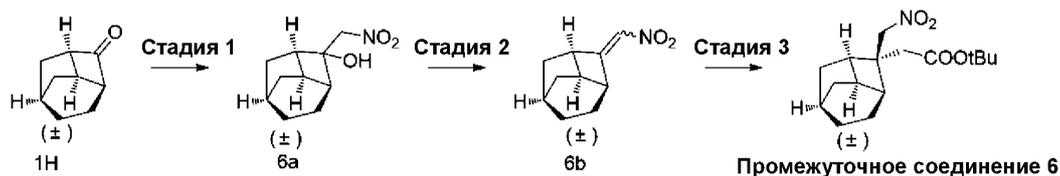
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.86 (q, 2H), 4.77 (dd, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.75-2.59 (m, 5H), 2.15 (dt, 1H), 1.94 (dddd, 1H), 1.71 (ddd, 1H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.27 (t, 3H).

МС m/z (ЭРИ): 280,1 [M+1].

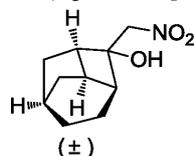
Промежуточное соединение 5 (10,0 г) использовали для хирального разделения и после разделения получали два оптических изомера: промежуточное соединение 5-1 (время удерживания: 10,4 мин; 3,8 г; бесцветная прозрачная жидкость, ee% составляет 99%) и промежуточное соединение 5-2 (время удерживания: 13,1 мин; 3,8 г; бесцветная прозрачная жидкость, ee% составляет 99%).

Условия получения: прибор Gilson GX-281; колонка CHIRALPAK AD-H, 20×250 мм ID, 5 мкм; подвижная фаза А: н-гексан и В: изопропиловый спирт; изократическое разделение А 98%; скорость потока 12 мл/мин; обратное давление 1000 фунт/кв.дюйм (6,9 МПа); температура колонки 30°C; длина волны 210 нм; цикл 17,3 мин; раствор образца промежуточное соединение 5 растворяли в изопропиловом спирте.

Промежуточное соединение 6. (±)-трет-Бутил 2-((1R,2S,3S,6R,8R)-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 6)



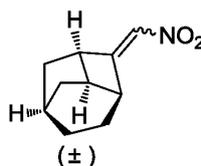
Стадия 1: (±)-(1R,3S,6R,8R)-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ол (6a)



(±)-(1R,3S,6R,8R)-трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-он (1H) (72,3 г; 0,53 моль), нитрометан (1,0 л) и DBU (80,8 г; 0,53 моль) добавляли в реакционную колбу и оставляли для взаимодействия при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 л) и смесь экстрагировали дихлорметаном (2 л×3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), от 100:1 до 10:1) с получением соединения 6a (10,5 г; выход: 10,1%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.73-4.40 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.34 (qd, J=7,5, 4,5 Гц, 2H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.80-1.44 (m, 6H), 1.30-1.17 (m, 1H).

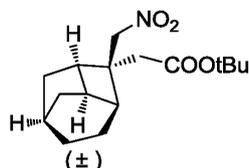
Стадия 2. (±)-(1R,3S,6R,8R)-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан (6b)



Соединение 6а (0,50 г; 2,54 ммоль), ангидрид уксусной кислоты (10 мл) и паратолуолсульфовую кислоту (0,44 г; 2,54 ммоль) добавляли в реакционную колбу, оставляли для взаимодействия при комнатной температуре в течение 2 ч и затем охлаждали до 0°C. Добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия с последующим перемешиванием в течение 1 ч. Смесь экстрагировали дихлорметаном (35 мл×3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением бесцветной жидкости (0,15 г), которую использовали непосредственно в следующем взаимодействии, растворяли в метаноле (8 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли метилат натрия (0,03 г; 0,61 ммоль) с последующим взаимодействием при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл×3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 100:1) с получением соединения 6b (0,08 г; выход: 74,1%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.87 (dd, 1H), 3.94-3.61 (m, 1H), 3.25 (ddd, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.39 (td, 1H), 2.12-1.76 (m, 4H), 1.73-1.51 (m, 2H), 1.48-1.23 (m, 4H).

Стадия 3. (±)-трет-бутил-2-((1R,2S,3S,6R,8R)-2-(нитрометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 6)



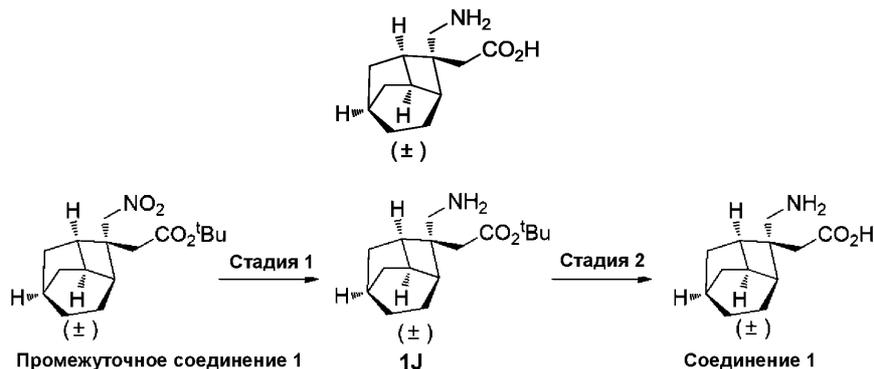
1M бис(триметилсилил)амида лития (290 мл; 0,29 моль) добавляли в реакционную колбу и охлаждали до -60°C, подавая N₂ для защиты. По каплям добавляли раствор трет-бутилацетата (33,62 г; 0,29 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) с последующим перемешиванием в течение 20 мин. По каплям добавляли раствор соединения 6b (28,82 г; 0,16 моль) в тетрагидрофуране (250 мл) с последующим взаимодействием при -60°C в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (400 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 100:1) с получением промежуточного соединения 6 (39,4 г; выход 84,8%) в виде бесцветной жидкости, которую использовали для хирального разделения. После разделения получили два оптических изомера: промежуточное соединение 6-1 (время удерживания 2,5 мин; 9,33 г) и промежуточное соединение 6-2 (время удерживания 3,2 мин; 8,68 г).

Условия получения для хирального разделения: прибор система Waters UPC2 для аналитической СФХ (SFC-H); колонка ChiralPak AD, 150×4,6 мм ID, 3 мкм; подвижная фаза А: CO₂ и В: EtOH (0,05% DEA); градиент В 5-приблизительно 40%; скорость потока 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C.

Промежуточное соединение 6-1: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.74 (q, 2H), 2.86 (dt, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.53 (ddd, 1H), 2.31 (tt, 2H), 2.05 (dt, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.52 (dd, 1H), 1.48-1.40 (m, 9H), 1.31-1.23 (m, 1H).

Промежуточное соединение 6-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.74 (q, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.53 (ddd, 1H), 2.32 (tt, 1H), 2.04 (dd, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.52 (dd, 1H), 1.49-1.43 (m, 9H), 1.31-1.21 (m, 1H).

Пример 1. (±)-2-((1R,2R,3S,6R,8R)-2-(аминометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)уксусная кислота (соединение 1)

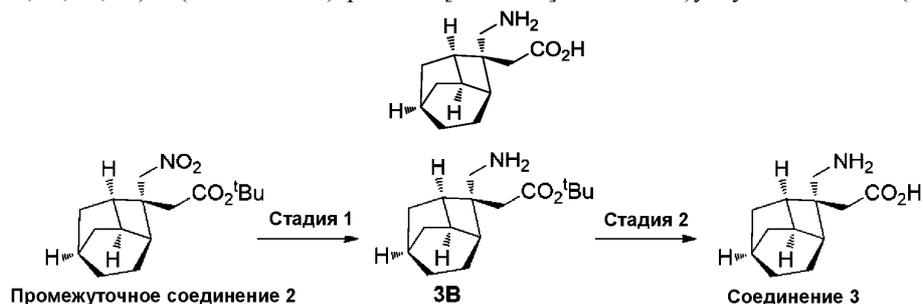


(±)-2-((1R,2R,3S,6R,8R)-2-(аминометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)уксусную кислоту (соединение 1) (1 г; 4,7 ммоль) и метанол (50 мл) добавляли в реакционную колбу, по каплям добавляли раствор бензолсульфоновой кислоты в метаноле (1,13 г; 7,2 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и превращали в суспензию с помощью этилацетата (50 мл) с последующим фильтрованием с отсасыванием при пониженном давлении. Полученное соединение промывали этилацетатом (30 мл×3) и сушили в печи с получением (±)-2-((1R,2R,3S,6R,8R)-2-(аминометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)уксусной кислоты:бензолсульфоновой кислоты (1:1) (соединение 2) (1,4 г; выход 80%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7.86-7.68 (m, 2H), 7.64-7.43 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.57 (q, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.26 (dd, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.96 (dt, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 4H), 1.33 (dd, J=13,5, 8,7 Гц, 1H), 1.25-1.14 (m, 1H).

Пример 3. Получение соединения 3.

2-((1R,2R,3S,6R,8R)-2-(аминометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)уксусная кислота (соединение 3)



Стадия 1. Промежуточное соединение 2 (0,62 г; 2,1 ммоль), этанол (6 мл), воду (3 мл), порошок восстановленного железа (0,7 г; 13 ммоль) и хлорид аммония (0,67 г; 13 ммоль) последовательно добавляли в реакционную колбу с последующим взаимодействием с использованием обратного холодильника в течение 6 ч. Реакционный раствор охлаждали, фильтровали посредством вакуумирования, промывали этилацетатом (20 мл×3) и концентрировали при пониженном давлении и водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.), 40:1-10:1) с получением соединения 3В (0,45 г; выход 85%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Соединение 3В (0,45 г; 1,7 ммоль) и дихлорметан (5 мл) добавляли в реакционную колбу на ледяной бане и по каплям добавляли в нее трифторуксусную кислоту (5 мл) с последующим взаимодействием при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрированием при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяли в воде (10 мл), куда добавляли водный аммиак для доведения pH до значения 7-8 с последующим фильтрованием с отсасыванием при пониженном давлении. Полученное соединение промывали водой (10 мл×3) и дихлорметаном (20 мл×3) и сушили в печи с получением соединения 3 (0,27 г; выход 80%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 3.31-3.15 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.56-2.33 (m, 3H), 2.26 (d, J=6,0 Гц, 1H), 2.09-1.86 (m, 2H), 1.77-1.41 (m, 5H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.25-1.11 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ЭРИ): 210,3 [M+1]⁺.

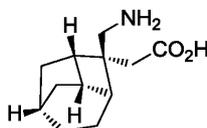
Пример 4. Получение соединения 4.

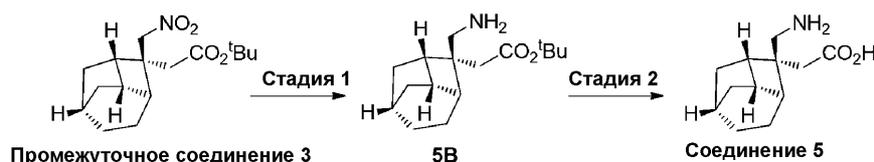
Стадия 1. Соединение 3 (0,27 г; 1,29 ммоль) и метанол (10 мл) добавляли в реакционную колбу, по каплям добавляли раствор бензолсульфоновой кислоты в метаноле (0,3 г; 1,94 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и превращали в суспензию с помощью этилацетата (30 мл) с последующим фильтрованием с отсасыванием при пониженном давлении. Полученное соединение промывали этилацетатом (10 мл×3) и сушили в печи с получением соединения 4 (бензолсульфонат соединения 3, 1:1) (0,43 г; выход: 90%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7.85-7.70 (m, 2H), 7.54 (tt, 3H), 3.33 (d, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.57 (q, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.96 (dd, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 4H), 1.33 (dd, 1H), 1.26-1.15 (m, 1H).

Пример 5. Получение соединения 5.

2-((1S,2S,3R,6S,8S)-2-(аминометил)трицикло[4.2.1.0^{3,8}]нонан-2-ил)уксусная кислота (соединение 5)





Стадия 1. Промежуточное соединение 3 (0,61 г; 2,1 ммоль), этанол (6 мл) и воду (3 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и затем последовательно добавляли туда порошок восстановленного железа (0,69 г; 12 ммоль) и хлорид аммония (0,66 г; 12 ммоль) с последующим взаимодействием с использованием обратного холодильника в течение 6 ч. Реакционный раствор охлаждали, фильтровали посредством отсасывания, промывали этилацетатом (20 мл×3) и концентрировали при пониженном давлении и водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.), 40:1-10:1) с получением соединения 5B (0,4 г; выход 73%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Соединение 5B (0,4 г; 1,5 ммоль) и дихлорметан (5 мл) добавляли в реакционную колбу на ледяной бане и по каплям добавляли в нее трифторуксусную кислоту (5 мл) с последующим взаимодействием при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрированием при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяли в воде (10 мл), куда добавляли водный аммиак для доведения pH до значения 7-8 с последующим фильтрованием с отсасыванием при пониженном давлении. Полученное соединение последовательно промывали водой (10 мл×3) и дихлорметаном (20 мл×3) и сушили в печи с получением соединения 5 (0,2 г; выход 64%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 3.31-3.15 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.56-2.33 (m, 3H), 2.26 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 2.09-1.86 (m, 2H), 1.77-1.41 (m, 5H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.25-1.11 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ЭРИ): 210,3 $[\text{M}+1]^+$.

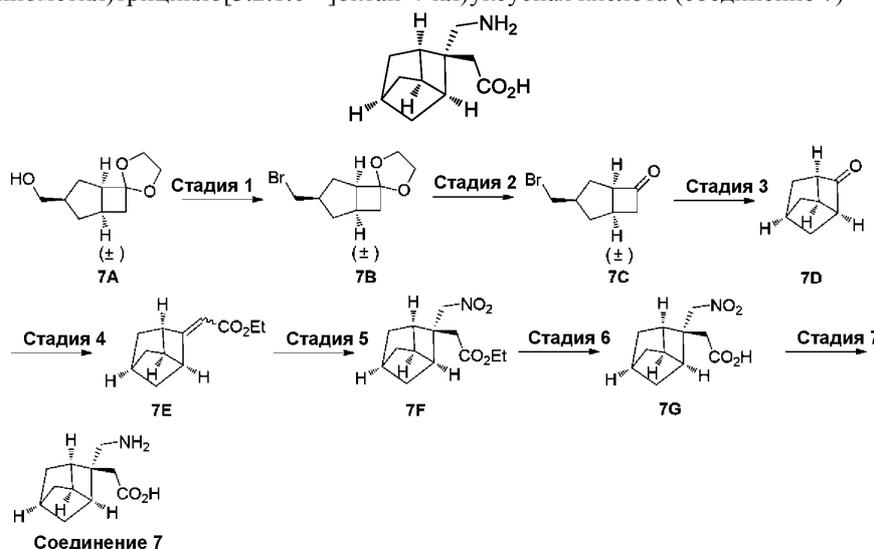
Пример 6. Получение соединения 6.

Стадия 1. Соединение 5 (0,2 г; 0,96 ммоль) и метанол (10 мл) добавляли в реакционную колбу, по каплям добавляли раствор бензолсульфоновой кислоты в метаноле (0,23 г; 1,4 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученное соединение концентрировали и превращали в суспензию с помощью этилацетата (30 мл) с последующим фильтрованием с отсасыванием при пониженном давлении. Полученное соединение промывали этилацетатом (10 мл×3) и сушили в печи с получением соединения 6 (бензолсульфонат соединения 5, 1:1) (0,33 г; выход 90%) в виде белого твердого вещества.

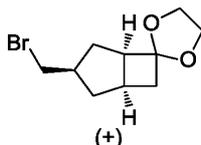
^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7.85-7.70 (m, 2H), 7.54 (tt, 3H), 3.33 (d, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.57 (q, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.96 (dd, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 4H), 1.33 (dd, 1H), 1.26-1.15 (m, 1H).

Пример 7. Получение соединения 7.

2-(4-(Аминометил)трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-ил)уксусная кислота (соединение 7)



Стадия 1. (±)-(1R,3R,5R)-3-(бромметил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,2'-[1,3]диоксолан] (7B)

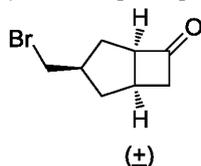


(±)-(1R,3R,5R)-спиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-илметанол (7A) (который может быть получен согласно WO 2017107907) (6,0 г; 32,6 ммоль), тетрабромметан (32,4 г; 97,7 ммоль) и тетрагидрофуран (163 мл) добавляли в реакционную колбу и охлаждали до 0°C. Добавляли трифенилфосфин (25,6 г; 97,7 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем нагревали до комнатной температуры для проведения взаимодействия в течение 4 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 100:1) с получением (±)-(1R,3R,5R)-3-(бромметил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,2'-[1,3]диоксолана] (7B) (6,80 г; выход 84,5%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.97-3.68 (m, 4H), 3.56-3.39 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.61-2.33 (m, 3H), 2.23-1.81 (m, 3H), 1.82-1.61 (m, 1H), 1.47-1.23 (m, 1H).

МС m/z (ЭРИ): 269,0 (M+23).

Стадия 2. (±)-(1R,3R,5R)-3-(бромметил)бицикло[3.2.0]гептан-6-он (7C)

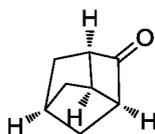


(±)-(1R,3R,5R)-3-(бромметил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,2'-[1,3]диоксолан] (7B) (11,3 г; 45,7 ммоль), тетрагидрофуран (90 мл) и воду (30 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли трифторуксусную кислоту (30 мл) и температуру повышали до 35°C для проведения взаимодействия в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали на бане с ледяной водой, довели до нейтрального значения pH посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 100:1-50:1-10:1) с получением (±)-(1R,3R,5R)-3-(бромметил)бицикло[3.2.0]гептан-6-она (7C) (8,10 г; выход 87,2%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.78-3.60 (m, 1H), 3.48-3.18 (m, 3H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.78-2.31 (m, 3H), 2.13-1.97 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 1H), 1.50-1.29 (m, 1H).

МС m/z (ЭРИ): 225,0 (M+23).

Стадия 3. Трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-он (7D)

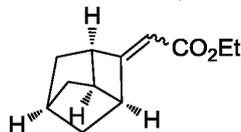


трет-Бутоксид калия (6,71 г; 59,8 ммоль) и толуол (400 мл) добавляли в реакционную колбу и систему охлаждали до -15°C, в нее по каплям добавляли раствор (±)-(1R,3R,5R)-3-(бромметил)бицикло[3.2.0]гептан-6-она (7C) (8,10 г; 39,9 ммоль) в толуоле (20 мл) с последующим взаимодействием при 0°C в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (250 мл) и смесь оставляли для разделения фаз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) 100:1, 50:1) с получением трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-она (7D) (1,40 г; выход: 28,7%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2.96 (dd, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.53 (d, 1H), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.68 (d, 2H).

МС m/z (ЭРИ): 123,1 (M+1).

Стадия 4. Этил-2-(трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-илиден)ацетат (7E)



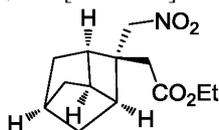
Гидрид натрия (0,27 г; 9,82 ммоль) и тетрагидрофуран (50 мл) добавляли в реакционную колбу и

охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор триэтилфосфоацетата (2,02 г; 9,00 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) с последующим перемешиванием при 0°C в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-она (7D) (1,00 г; 8,19 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и температуру повышали до комнатной температуры с последующим перемешиванием в течение 1,5 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 100:1) с получением этил-2-(трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-илиден)ацетата (7E) (1,40 г; выход: 89,0%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.32 (s, 1H), 4.14 (q, 2H), 3.46 (td, 1H), 2.89-2.72 (m, 2H), 2.52 (dd, 1H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.71 (d, 1H), 1.50 (s, 2H), 1.26 (t, 3H).

МС m/z (ЭРИ): 215,1 (M+23).

Стадия 5. Этил-2-(4-(нитрометил)трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-ил)ацетат (7F)

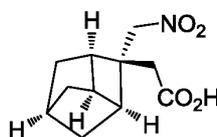


Этил-2-(трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-илиден)ацетат (7E) (1,40 г; 7,28 ммоль), нитрометан (50 мл) и 1,5-диазабисцикло[5.4.0]ундец-5-ен (5,54 г; 36,4 ммоль) добавляли в реакционную колбу с последующим взаимодействием при 80°C в течение 7 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.), 400:1) с получением этил-2-(4-(нитрометил)трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-ил)ацетата (7F) (1,44 г; выход: 78,1%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.84 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.07 (td, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.37-2.26 (m, 2H), 1.74 (d, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 2H), 1.26 (t, 3H).

МС m/z (ЭРИ): 276,1 (M+23).

Стадия 6. 2-(4-(Нитрометил)трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-ил)уксусная кислота (7G)

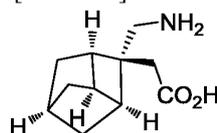


Этил-2-(4-(нитрометил)трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-ил)ацетат (7F) (1,44 г; 5,68 ммоль), метанол (8 мл), водный раствор (3 мл) гидроксида натрия (0,34 г; 8,53 ммоль) добавляли в реакционную колбу и смесь нагревали до 60°C для проведения взаимодействия в течение 5 ч. Поместив на ледяную баню, по каплям добавляли 1 моль/л HCl для доведения pH до значения 2 и смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали водой (60 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.), 100:1) с получением 2-(4-(нитрометил)трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-ил)уксусной кислоты (7G) (1,20 г; выход: 93,7%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 3.15 (s, 2H), 3.03 (dd, J=5,6, 4,2 Гц, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.44-1.32 (m, 4H).

МС m/z (ЭРИ): 224,1 (M-1).

Стадия 7. 2-(4-(Аминометил)трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-ил)уксусная кислота (соединение 7)



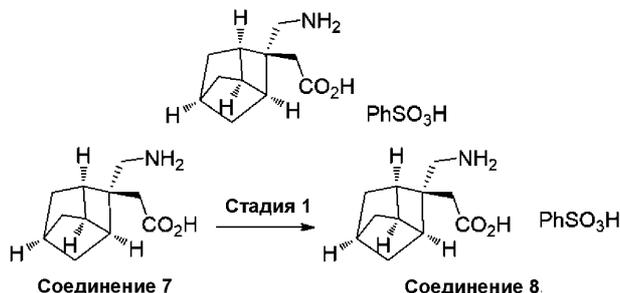
2-(4-(Нитрометил)трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-ил)уксусную кислоту (7G) (1,20 г; 5,33 ммоль), 25 мл метанола, диоксид платины (0,20 г; 0,88 ммоль) добавляли в реакционную колбу, трижды продували водородом и нагревали до 35°C для проведения взаимодействия в течение 5 ч с последующей фильтрацией. Осадок на фильтре промывали метанолом (250 мл) с температурой 50°C и концентрировали. Добавляли дихлорметан (60 мл) и затем добавляли триэтиламин для доведения pH до значения 8. Получали суспензию и фильтровали с получением твердого осадка на фильтре, который промывали дихлорметаном (50 мл) с получением 2-(4-(аминометил)трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-ил)уксусной кислоты (соединение 7) (0,43 г; выход: 41%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 3.15 (s, 2H), 3.03 (dd, J=5,6, 4,2 Гц, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.19-

2.09 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.44-1.32 (m, 4H).

МС m/z (ЭРИ): 196,1 (M+1).

Пример 8. 2-(4-(Аминометил)трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-ил)уксусная кислота:бензолсульфовая кислота (1:1) (соединение 8)



2-(4-(Аминометил)трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-ил)уксусную кислоту (соединение 7) (0,39 г; 2,0 ммоль) и метанол (8 мл) добавляли в реакционную колбу, по каплям добавляли раствор бензолсульфоновой кислоты (0,47 г; 3,0 ммоль) в метаноле (1 мл) с последующим взаимодействием при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Систему концентрировали и превращали в суспензию с помощью этилацетата (10 мл) с последующей фильтрацией с получением 2-(4-(аминометил)трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан-4-ил)уксусной кислоты:бензолсульфоновой кислоты (1:1) (соединение 8) (0,61 г; выход 86%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.92-7.69 (m, 2H), 7.42 (dd, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.25-2.17 (m, 2H), 1.80 (d, 2H), 1.45 (d, 2H), 1.36 (s, 2H).

МС m/z (ЭРИ): 196,1 (M+1).

Пример 9. Получение соединения 9.

Стадия 1. Промежуточное соединение 4-2 (2 г; 6,6 ммоль) добавляли в этанол (15 мл) при комнатной температуре и последовательно добавляли хлорид аммония (1,76 г; 33 ммоль), железный порошок (1,84 г; 33 ммоль) и воду (7,5 мл). После добавления температуру повышали до 90°C для проведения взаимодействия в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и сушили на ротационном испарителе при пониженном давлении. Добавляли 100 мл воды и смесь 3 раза экстрагировали 200 мл дихлорметана. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и органический растворитель выпаривали на ротационном испарителе при пониженном давлении с получением соединения 9В (1,45 г; выход 97%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС m/z (ЭРИ): 228,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. Соединение 9В (1,3 г; 5,7 ммоль) добавляли в 10 мл раствора гидроксида натрия (6 моль/л) для проведения взаимодействия с использованием обратного холодильника в течение 12 ч. Реакционный раствор концентрировали, добавляли 20 мл воды и смесь дважды экстрагировали 20 мл дихлорметана. pH водной фазы довели до значения примерно 7 с помощью 6 моль/л HCl, образовалось большое количество белого твердого вещества, которое отфильтровывали с получением соединения 9 (0,57 г; выход 40,7%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 3.23-3.03 (m, 2H), 2.91-2.76 (m, 1H), 2.63-2.45 (m, 3H), 2.41 (dt, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.18 (ddd, 2H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 1H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ -100,93 (d, J=230,0 Гц), -122,42 (d, J=229,8 Гц).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 177.95, 134.39, 131.83, 129.37, 49.06, 41.10, 40.18, 39.11, 38.57, 29.95, 27.27, 16.64.

ЖХ-МС m/z (ЭРИ): 246,2 [M+1]⁺.

ВЭЖХ ((ИДСР) испарительный детектор светорассеяния) 99,72%.

Пример 10. Получение соединения 10.

Стадия 1. Промежуточное соединение 4-1 (2 г; 6,6 ммоль) добавляли в этанол (15 мл) при комнатной температуре и последовательно добавляли хлорид аммония (1,76 г; 33 ммоль), железный порошок (1,84 г; 33 ммоль) и воду (7,5 мл). После добавления температуру повышали до 90°C для проведения взаимодействия в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и сушили на ротационном испарителе при пониженном давлении. Добавляли 100 мл воды и смесь 3 раза экстрагировали 200 мл дихлорметана. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и органический растворитель выпаривали на ротационном испарителе при пониженном давлении с получением соединения 10В (1,45 г; выход 97%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС m/z (ЭРИ): 228,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. Соединение 10В (1,3 г; 5,7 ммоль) добавляли в 10 мл раствора гидроксида натрия (6 моль/л) для проведения взаимодействия с использованием обратного холодильника в течение 12 ч. Реакционный раствор концентрировали, добавляли 20 мл воды и смесь дважды экстрагировали 20 мл дихлорметана. pH водной фазы довели до значения примерно 7 с помощью 6 моль/л HCl, образовалось

большое количество белого твердого вещества, которое отфильтровывали с получением соединения 10 в виде белого твердого вещества (0,57 г; выход 40,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 3.2-3.08 (m, 2H), 2.84(s, 1H), 2.68-2.45 (m, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.27-2.06 (m, 2H), 1.97-1.67 (m, 3H), 1.60 (d, 1H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -100,91 (d, J=229,8 Гц), -122,41 (d, J=229,8 Гц).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 178.04, 134.41, 131.90, 129.39, 49.03, 41.09, 40.17, 39.10, 38.58, 29.96, 27.30, 16.65.

ЖХ-МС m/z (ЭРИ): 246,1 [M+1]⁺.

ВЭЖХ (ИДСР): 98,67%.

Пример 11. Получение соединения 11.

Стадия 1. Хлорид аммония (3,4 г; 0,064 моль), железо (3,6 г; 0,064 моль) и воду (10 мл) добавляли в раствор промежуточного соединения 5-1 (3,6 г; 0,013 моль) в этаноле (20 мл) при 25°C с последующим перемешиванием при 90°C в течение 6 ч.

Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали и вливали в воду (100 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который представлял собой соединение 11В (2,6 г; 99%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ЭРИ): 204,1 [M+1].

Стадия 2. Гидроксид натрия (10 мл; 6 моль/л) добавляли в раствор соединения 11В (1,3 г; 6,39 ммоль) в метаноле (10 мл) для проведения взаимодействия с использованием обратного холодильника в течение 10 ч. Реакционный раствор концентрировали, добавляли воду (20 мл) и смесь промывали дихлорметаном (20 мл×2). pH водной фазы доводили до значения 7-8 с помощью HCl (6 моль/л), осаждалось большое количество белого твердого вещества, которое отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали водой (10 мл×2) и концентрировали с получением соединения 11 (0,7 г; 49,5%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 4.71 (d, 2H), 3.20-3.11 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.52 (d, 1H), 2.35 (dd, 1H), 2.08 (dt, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.77 (d, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, MeOD) δ 180.01 (s, 1H), 156.38 (s, 1H), 104.14 (s, 1H), 51.17 (s, 1H), 45.96 (s, 1H), 43.62 (s, 1H), 43.35 (s, 1H), 43.26 (s, 1H), 42.19 (s, 1H), 41.98 (s, 1H), 35.26 (s, 1H), 33.17 (s, 1H), 20.06 (s, 1H).

МС m/z (ЭРИ): 222,1 [M+1].

Пример 12. Получение соединения 12.

Стадия 1. Хлорид аммония (3,4 г; 0,064 моль), железный порошок (3,6 г; 0,064 моль) и воду (10 мл) добавляли в раствор промежуточного соединения 5-2 (3,6 г; 0,013 моль) в этаноле (20 мл) при 25°C с последующим перемешиванием при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и вливали в воду (100 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который представлял собой соединение 12В (2,6 г; 99%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ЭРИ): 204,1 [M+1].

Стадия 2. Гидроксид натрия (10 мл; 6 моль/л) добавляли в раствор соединения 12В (1,3 г; 6,39 ммоль) в метаноле (10 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду (20 мл) и смесь промывали дихлорметаном (20 мл×2). pH водной фазы доводили до значения 7-8 с помощью HCl (6 моль/л), осаждалось большое количество белого твердого вещества, которое отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали водой (10 мл×2) и концентрировали с получением соединения 12 (0,65 г; 45,9%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 4.71 (d, 2H), 3.17 (d, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.60 (dq, 3H), 2.52 (d, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.08 (dt, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.77 (d, 1H), 1.55 (dt, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, MeOD) δ 180.01 (s, 1H), 156.38 (s, 1H), 104.15 (s, 1H), 51.18 (s, 1H), 45.96 (s, 1H), 43.63 (s, 1H), 43.35 (s, 2H), 43.26 (s, 1H), 42.20 (s, 1H), 41.99 (s, 1H), 35.27 (s, 1H), 33.18 (s, 1H), 20.07 (s, 1H).

МС m/z (ЭРИ): 222,1 [M+1].

Пример 13. Получение соединения 13.

Стадия 1. Промежуточное соединение 6-1 (0,30 г; 1,0 ммоль), этанол (32 мл), воду (16 мл), железный порошок (0,57 г; 10,0 ммоль) и хлорид аммония (0,22 г; 4,1 ммоль) добавляли в реакционную колбу для проведения взаимодействия с использованием обратного холодильника в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и концентрировали для удаления этанола и добавляли 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.), 50:1, 10:1) с получением со-

единения 13b (0,23 г; выход: 85%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.14 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 2.89-2.72 (m, 3H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.64-1.40 (m, 15H), 1.33-1.17 (m, 2H).

Стадия 2. Соединение 13b (0,23 г; 0,87 ммоль) и дихлорметан (10 мл) добавляли в реакционную колбу на ледяной бане и по каплям добавляли в нее трифторуксусную кислоту (10 мл) с последующим взаимодействием при комнатной температуре в течение 4 ч и затем концентрированием при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), добавляли триэтиламин до тех пор, пока значение pH раствора не достигло 7-8, и раствор фильтровали посредством отсасывания. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном (20 мл \times 3) и сушили в печи с получением соединения 13 (0,12 г; выход: 66%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 3.00 (dt, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.32 (d, 1H), 2.16 (s, 1H), 2.03 (t, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.67 (d, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H).

Пример 14. Получение соединения 14.

Стадия 1. Промежуточное соединение 6-2 (0,30 г; 1,0 ммоль), этанол (32 мл), воду (16 мл), железный порошок (0,57 г; 10,0 ммоль) и хлорид аммония (0,22 г; 4,1 ммоль) добавляли в реакционную колбу для проведения взаимодействия с использованием обратного холодильника в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и концентрировали для удаления этанола и добавляли 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл \times 3). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.), 50:1, 10:1) с получением соединения 14b (0,18 г; выход 67%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Соединение 14b (0,18 г; 0,68 ммоль) и дихлорметан (10 мл) добавляли в реакционную колбу на ледяной бане и к ней по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) с последующим взаимодействием при комнатной температуре в течение 4 ч и затем концентрированием при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (50 мл), добавляли триэтиламин до тех пор, пока значение pH раствора не достигло 7-8, и раствор фильтровали посредством отсасывания. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном (20 мл \times 3) и сушили в печи с получением соединения 14 (0,09 г; выход 63%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 3.07-2.90 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.32 (dd, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.04 (dd, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.63 (ddd, $J=15,2, 11,2, 6,5$ Гц, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.42 (dd, 1H), 1.30-1.22 (m, 1H).

Биологические испытания

Исследование способности к конкурентному связыванию соединений с белком $\text{Cav}\alpha 2\delta$ кальциевых каналов.

Кору головного мозга крыс отбирали для анализа и помещали в 10-кратный объем (мас./об.) охлажденной на льду смеси 0,32 М сахара/5 мМ трис-уксусная кислота (pH 7,4) и гомогенизировали. Синаптическую плазматическую мембрану получали посредством центрифугирования в градиенте плотности сахарозы и сохраняли в трис-ацетатном буфере (pH 7,4), который ресуспендировали в 10 мМ HEPES-буфере (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин-этансульфоновая кислота) (pH 7,4) немедленно перед использованием. Каждое исследуемое соединение растворяли в 1% DMSO и готовили серийные разведения (от 1 до 1000 нМ), которые добавляли в суспензию, содержащую синаптическую плазматическую мембрану (приблизительно от 0,05 до 0,1 мг общего белка), вместе с 20 нМ [^3H] габапентина с последующим инкубированием при 25°C в течение 30 мин. После завершения взаимодействия реакционную систему фильтровали посредством вакуумирования через фильтровальную мембрану Whatman GFB. Фильтровальную мембрану затем три раза промывали 5 мл 100 мМ раствора хлорида натрия, охлажденного на льду, и радиоактивность фильтровальной мембраны определяли посредством жидкостного сцинтилляционного подсчета. Неспецифическое связывание блокировали 100 М габапентина. Подсчитывали ингибирование связывания меченого изотопом габапентина с синаптической плазматической мембраной, вызываемое исследуемыми соединениями, и рассчитывали IC_{50} соединений. Результаты эксперимента показаны в табл. 1.

Таблица 1

IC_{50} исследуемых соединений	
№ примера	IC_{50} (нМ)
1	9,17
4	10,7
6	20
7	53

Вывод: соединения по настоящему изобретению продемонстрировали высокую способность к конкурентному связыванию с белком $\text{Cav}\alpha 2\delta$ кальциевых каналов.

Животная модель лигатуры спинальных нервов L5-L6 (SNL).

В условиях проведения процедур на животных 6-7-недельных самцов крыс SD (приобретенных у Vital River Laboratory) анестезировали с помощью 5% изофлурана. Анестезированных животных помещали в положение лежа на животе и делали разрез на уровне 5-го поясничного позвонка, где разрез раскрывали, чтобы обнажить левую паравerteбральную мышцу, которую рассекали слой за слоем, чтобы обнажить L5 и L6 спинальные нервы. Дистальные отделы L5 и L6 дорсальных корешковых ганглиев лигировали хирургической проволокой толщиной 4-0. Мышцы и кожу сшивали слой за слоем и животным давали восстановиться в течение одной недели.

После того как модельные животные восстановились, проводили тестирование боли при касании животных с помощью нитей фон Фрея (DanMic Global; USA). Способ "up-and-down" использовали для измерения силы, приложенной к животным при 50% пороге отдергивания лапы (г; 50% PWT). Животных, реагирующих на силу в 1-5 г при 50%-PWT, отбирали в первую очередь. Базовые величины силы, прилагаемой к животным, измеряли перед введением соединений, после чего перорально вводили различные соединения (приготовленные в виде смеси с 5% карбоксиметилцеллюлозой натрия), реакцию животных на боль в различные моменты времени тестировали в диапазоне тестирования от 1,0 до 15 г. Результаты экспериментов показаны на чертеже.

Вывод: как показано результатами данного эксперимента, соединения по настоящему изобретению могут значительно подавлять механическую гипералгезию, вызванную лигатурой спинальных нервов у крыс.

Фармакокинетическая оценка.

Самцы крыс SD (приобретенные у Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.), каждая весом от 180 до 240 г, не получали пищи в течение ночи, но имели свободный доступ к воде. Трех крысам соединения вводили через желудочный зонд в дозе 10 мг/кг, и трех крысам вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг. Для группы перорального введения соединения готовили в виде суспензий 1,0 мг/мл с 0,5% раствором метилцеллюлозы (МС) и отбирали образцы крови по 200 мкл перед введением и через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч и 24 ч после введения. Для группы внутривенного введения (в/в) соединения растворяли в физрастворе в концентрации 1,0 мг/мл и кровь отбирали перед введением и через 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 12 ч и 24 ч после введения. Все образцы крови предохраняли от свертывания с помощью гепарина и центрифугировали при 5500 об/мин в течение 10 мин для сбора плазмы, которую хранили при -20°C. 10 мкл плазмы крыс для каждого из моментов времени смешивали с 500 мкл ацетонитрильного раствора, содержащего внутренний стандарт, перемешивали вихревым способом в течение 10 мин и центрифугировали при 3700 об/мин в течение 18 мин. 50 мкл супернатанта смешивали с 100 мкл воды и перемешивали вихревым способом в течение 10 мин. 5 мкл смеси подвергали анализу ЖХ-МС/МС для определения уровня лекарственного средства в крови для исходных лекарственных средств. Основные фармакокинетические параметры анализировали при использовании программного обеспечения WinNonlin 6.3 в некомпартментном режиме. Результаты данного эксперимента показаны в табл. 2.

Таблица 2

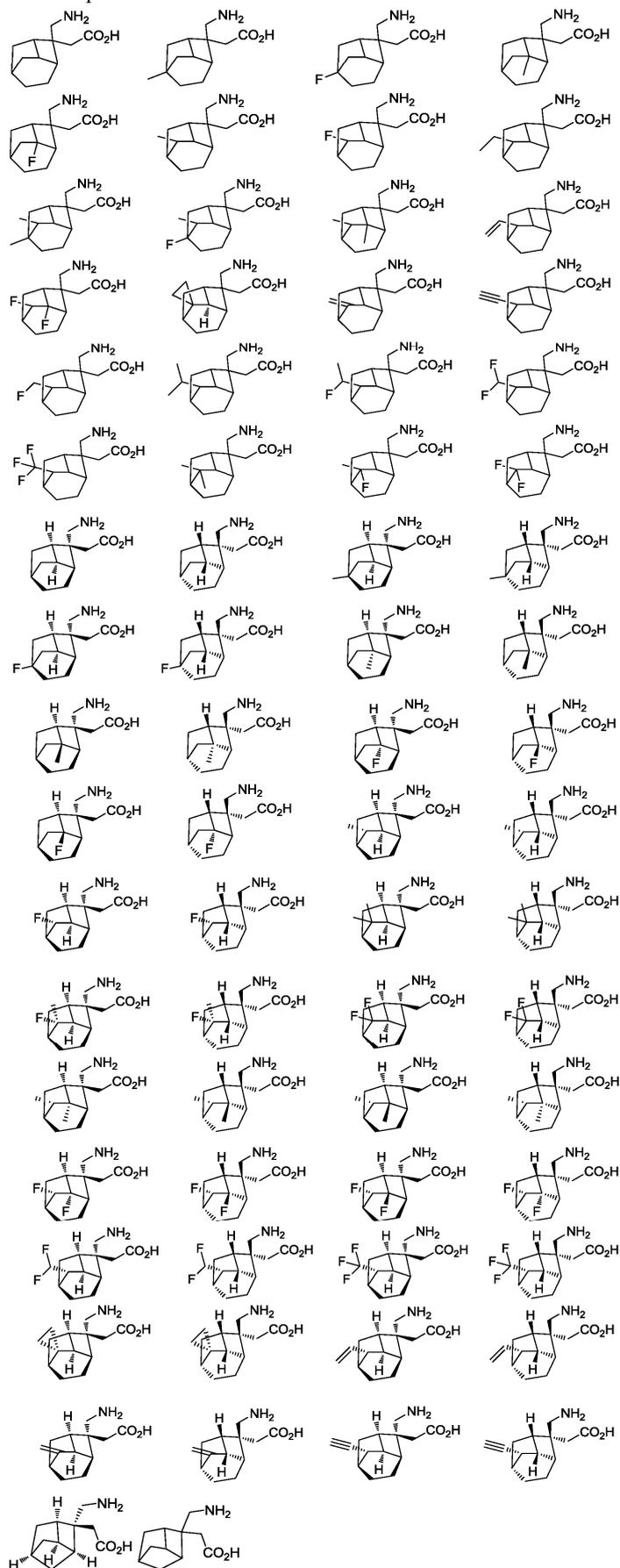
Результаты эксперимента фармакокинетической оценки на крысах

№ примера	Путь введения	Уровень лекарственного средства в крови	Площадь под кривой	Период полувыведения	Биодоступность
		C_{max} (нг/мл)	ППК _{0-inf} (нг/мл·ч)	t _{1/2} (ч)	F (%)
WO2009041453	Перорально	3853	10285	2,60	83,0
Пример 21	В/в	н/о	7828	1,90	н/о
1	Перорально	3002	12898	2,30	95,0
	В/в	н/о	6799	1,30	н/о
2	Перорально	3789	13473	1,40	83,0
	В/в	н/о	8147	1,40	н/о
5	Перорально	4486	14207	1,60	87
	В/в	н/о	8212	2,40	н/о
6	Перорально	3710	13661	1,40	83,2
	В/в	н/о	8212	2,40	н/о
7	Перорально	9144	22951	1,10	97,0
	В/в	н/о	11788	1,20	н/о
8	Перорально	8004	25443	2,10	107,9
	В/в	н/о	11788	1,20	н/о

н/о - не определено.

Вывод: соединения по настоящему изобретению продемонстрировали превосходные фармакокинетические свойства.

где указанное соединение выбрано из



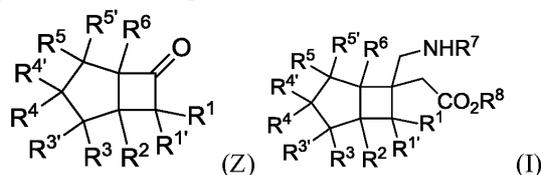
6. Соединение по любому из пп.1-5 или его стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли, где указанные соли выбраны из бензолсульфоната, паратолуолсульфоната или мезилата.

7. Фармацевтическая композиция для лечения и/или предупреждения боли, связанной с действием белка Cav α 2 δ кальциевых каналов, содержащая соединение по любому из пп.1-6 или его стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

8. Применение фармацевтической композиции по п.7 или соединения по любому из пп.1-6 или его стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей в изготовлении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения боли, связанной с действием белка Cav α 2 δ кальциевых каналов.

9. Применение в изготовлении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения боли по п.8, где боль выбрана из постгерпетической невралгии, невралгии тройничного нерва, мигрени, боли, связанной с остеоартритом или суставным ревматизмом, боли в пояснице, невралгии седалищного нерва, зубной боли, боли, вызванной ожогами, боли, вызванной диабетической нейропатией, боли, вызванной нейропатией вследствие химиотерапии, невралгии, обусловленной ВИЧ (вирусом иммунодефицита человека), невралгии, обусловленной СПИД (синдромом приобретенного иммунодефицита), невралгии при раке или не связанной с невралгией боли, острой или хронической головной боли напряжения, послеоперационной боли или фибромиалгии.

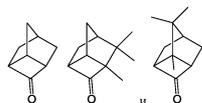
10. Промежуточное соединение общей формулы (Z) для получения соединения общей формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где



R^1 и R^4 связаны друг с другом с образованием $-(CR^9R^9)_n-$ или $-CR^9=CR^9-$;
 $R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^5, R^5', R^6, R^9$ или R^9' , каждый независимо, выбран из H, F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, карбокси, карбоксилата, амидной группы, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} сульфанила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила или 3-6-членного карбоциклила, где указанные алкил, алкокси, сульфанил, алкенил, алкинил или карбоциклил возможно дополнительно замещены 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, amino или карбокси;
 n выбран из 1, 2 или 3;

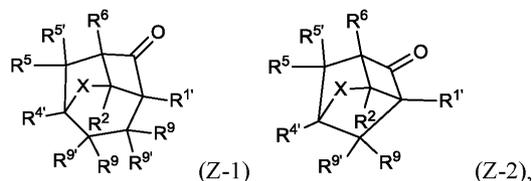
альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' , R^5 и R^5' и R^9 и R^9' образует группу $\begin{matrix} \diagup \\ C=CH_2 \\ \diagdown \end{matrix}$ вместе с атомом углерода, к которому она присоединена, и указанная группа $\begin{matrix} \diagup \\ C=CH_2 \\ \diagdown \end{matrix}$ возможно дополнительно замещена 0-2 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила или 3-6-членного карбоциклила, где указанные алкил или 3-6-членный карбоциклил возможно дополнительно замещены 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, amino или карбокси;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' , R^5 и R^5' и R^9 и R^9' образует 3-6-членный карбоцикл вместе с атомом углерода, к которому она присоединена, и указанный карбоцикл возможно дополнительно замещен 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, amino, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} сульфанила;



где соединение не является

11. Соединение по п.10 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из соединений общей формулы (Z-1) или (Z-2)



X представляет собой CR^3R^3' ;

$R^1, R^2, R^3, R^3', R^4, R^5, R^5', R^6, R^9$ или R^9' , каждый независимо, выбран из H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила или C_{2-6} алкинила, где указанные алкил, алкенил или алкинил возможно дополнительно замещены 0-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' и R^9 и R^9' образует группу $\begin{matrix} \diagup \\ C=CH_2 \\ \diagdown \end{matrix}$ вместе с атомом углерода, к которому она присоединена;

альтернативно, любая пара из R^3 и R^3' и R^9 и R^9' образует 3-6-членный карбоцикл вместе с атомом углерода, к которому она присоединена.

12. Соединение по п.11 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой соединение, выбранное из

