

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090397 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.25

(51) Int. Cl. C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.08.06

(54) ФТОРОПИПЕРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЧИСТЫХ
АНТАГОНИСТОВ 5-НТ₆-РЕЦЕПТОРА

(31) 201741028024

(32) 2017.08.07

(33) IN

(86) PCT/IB2018/055894

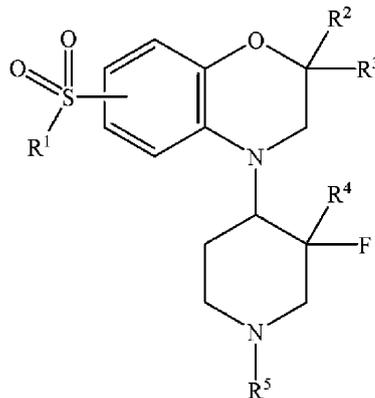
(87) WO 2019/030641 2019.02.14

(71) Заявитель:
СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Нироджи Рамакришна, Схинде Анил
Карбхари, Мохаммед Абдул Рашид,
Бадандже Раджеш Кумар, Боджджа
Кумар, Гоял Винок Кумар, Пандей
Сантош Кумар, Тхенту Джагадиш
Бабу, Джастии Венкатесварлу (IN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к фторпиперидиновым соединениям формулы (I), их стереоизомерам, изотопным формам или их фармацевтически приемлемым солям в качестве антагонистов рецептора 5-НТ₆. В частности, настоящее изобретение раскрывает способы получения, фармацевтическую композицию, комбинации и применение фторпиперидиновых соединений, их стереоизомеров, изотопных форм или их фармацевтически приемлемых солей.



(I)

A1

202090397

202090397

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561239EA/011

ФТОРОПИПЕРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЧИСТЫХ АНТАГОНИСТОВ 5-НТ₆-РЕЦЕПТОРА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к фторпиперидиновым соединениям, их стереоизомерам, изотопным формам или их фармацевтически приемлемым солям в качестве антагонистов рецептора 5-гидрокситриптамина 6 (5-НТ₆R). В частности, настоящее изобретение раскрывает способы получения, фармацевтическую композицию, комбинации и применение фторпиперидиновых соединений, их стереоизомеров, изотопных форм или их фармацевтически приемлемых солей.

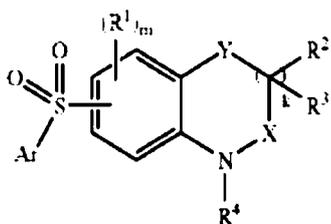
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Нарушение нейротрансмиттера, 5-гидрокситриптамина (5-НТ) или серотонина, было связано с различными расстройствами центральной нервной системы, такими как беспокойство, депрессия, нейродегенеративные нарушения, когнитивные расстройства или нарушения моторной координации. Серотонин локализуется в центральной и периферической нервных системах (ЦНС и ПНС) и, как известно, играет жизненно важную роль во многих биологических процессах. Его активация или дерегуляция связана с такими состояниями, как когнитивные расстройства, психические расстройства, отсутствие моторной координации, расстройства пищевого поведения, сексуальные расстройства, расстройства нейроэндокринной регуляции и некоторые другие. Подтипы рецептора 5-НТ включают 5-НТ₁, 5-НТ₂, 5-НТ₃, 5-НТ₄, 5-НТ₅, 5-НТ₆, 5-НТ₇ и изоформы, такие как 5-НТ_{2A}, 5-НТ_{2B}, 5-НТ_{2C}, 5-НТ_{4A}, 5-НТ_{4B}, 5-НТ_{4D} и 5-НТ_{4E}.

Подтип рецептора 5-гидрокситриптамина 6 (5-НТ₆R) был впервые идентифицирован в 1993 году и является членом семейства GPCR. 5-НТ₆R почти исключительно экспрессируется в мозге, в частности в гиппокампе и лобной коре, которые связаны с познавательной способностью (Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320-327). Активация 5-НТ₆R обычно подавляет холинергическую функцию (British Journal of Pharmacology, 1999, 126, 1537-1542), тогда как блокада рецептора улучшает когнитивные функции.

Недавние исследования показали, что антагонизм этого рецептора несколькими исследуемыми соединениями улучшает обучение и память на животных моделях (CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2004, 3, 59-79). Следовательно, антагонизм рецептора 5-НТ₆ может потенциально обеспечить эффективное лечение различных когнитивных расстройств.

Патент US 7378415 раскрыл соединения бензоксазина и хиноксалина, как показано ниже, обладающие сродством к рецептору 5-НТ₆ и 5-НТ_{2A}, для лечения определенных нарушений ЦНС.

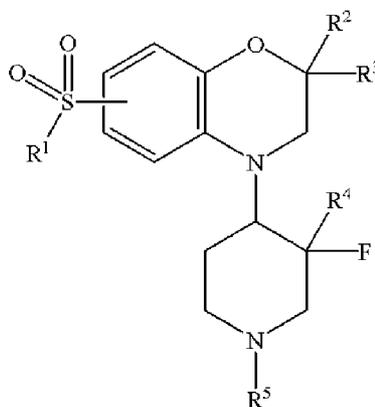


Клинические кандидаты, Идалопирдин (Lu AE58054) и Церлапирдин (SAM-531), которые являются антагонистами 5-HT₆R и также показали сродство к рецепторам 5-HT_{2A}, исключены из клинических испытаний.

Следовательно, цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы предоставить соединения, обладающие сильной аффинностью к рецептору 5-HT₆ с минимальной или нулевой аффинностью по отношению к рецептору 5-HT_{2A}, а также предоставить соединения, имеющие хороший профиль безопасности. Настоящее изобретение относится к фторпиперидиновым соединениям, которые являются высокоселективными по отношению к рецептору 5-HT₆ с минимальной или нулевой аффинностью по отношению к рецептору 5-HT_{2A}. Специалист в данной области не подумал бы, что введение определенной группы (фтора) в конкретное положение фторпиперидиновых производных приведет к улучшению селективности в отношении рецептора 5-HT_{2A} и будет иметь лучший профиль безопасности. Эти наблюдения были крайне удивительными и неожиданными.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящее изобретение относится к фторпиперидиновому соединению формулы (I),



(I)

в которой:

R¹ представляет собой фенил или пиридил; где фенил или пиридил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C₁₋₆)-алкила или галоген(C₁₋₆)-алкила;

R² представляет собой водород или (C₁₋₆)-алкил;

R³ представляет собой водород или (C₁₋₆)-алкил; или R² и R³ могут объединяться вместе с образованием (C₃₋₆)-циклоалкила;

R⁴ представляет собой водород, (C₁₋₆)-алкил или галоген(C₁₋₆)-алкил;

R^5 представляет собой водород, (C_{1-6}) -алкил, галоген (C_{1-6}) -алкил или $-(CH_2)_{0-3}-(C_{3-6})$ -циклоалкил;

или его стереоизомеру или изотопной форме, или фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (I) или его стереоизомера или изотопной формы, или фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его стереоизомера или изотопной формы, или фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтической соли, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA для применения в лечении когнитивных расстройств.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтической соли и ингибитора ацетилхолинэстеразы для применения в лечении когнитивных расстройств.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтической соли и антагониста рецептора NMDA для применения в лечении когнитивных расстройств.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или изотопной форме, или фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве антагониста 5-HT₆-рецептора.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или изотопной форме, или фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении когнитивных расстройств.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных расстройств, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера или изотопной формы, или фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его стереоизомера, или изотопной формы, или фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения когнитивных расстройств.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фигуре 1 показано влияние комбинации примера 1 и донепезила на внеклеточные уровни ацетилхолина в вентральном гиппокампе самцов крыс линии Вистар.

На фигуре 2 показано влияние комбинации примера 1, донепезила и мемантина на

внеклеточные уровни ацетилхолина в вентральном гиппокампе самцов крыс линии Вистар.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, указанные ниже:

В контексте настоящего описания термин "(C₁₋₆)-алкил" относится к алифатическому углеводороду с разветвленной или прямой цепью, содержащему от 1 до 6 атомов углерода. Примеры (C₁₋₆)-алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил и гексил.

В контексте настоящего описания термин "галоген" или "галогено" относится к фтору, хлору, бромю или иоду. Предпочтительно галоген представляет собой фтор, хлор или бром. Более предпочтительно галоген представляет собой фтор.

В контексте настоящего описания термин "галоген(C₁₋₆)-алкил" относится к (C₁₋₆)-алкилу, как определено выше, в котором один или несколько атомов водорода у одного и того же атома углерода или разных атомов углерода замещены одинаковыми или разными галогенами. Примеры галоген(C₁₋₆)-алкила включают фторметил, хлорметил, фторэтил, дифторметил, дихлорметил, трифторметил, дифторэтил, хлорфторэтил и тому подобное.

В контексте настоящего описания термин "(C₃₋₆)-циклоалкил" относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Примеры (C₃₋₆)-циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Фраза "терапевтически эффективное количество" определяется как количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, (iii) облегчает симптомы конкретного заболевания, состояния или расстройства, (iv) задерживает появление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в настоящем документе.

В контексте настоящего описания термин "изотопная форма" относится к соединению формулы (I), где один или несколько атомов соединения формулы (I) замещены их соответствующими изотопами. Например, изотопы водорода включают ²H (дейтерий) и ³H (тритий).

В контексте настоящего описания термин "стереоизомеры" относится к изомерам соединения формулы (I), которые отличаются расположением их атомов в пространстве. Раскрытые в настоящем документе соединения могут существовать в виде единственного стереоизомера, рацемата и/или смеси энантимеров и/или диастереомеров. Предполагается, что все такие единственные стереоизомеры, рацематы и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

В контексте настоящего описания термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям активного соединения, то есть соединения формулы (I), и их получают

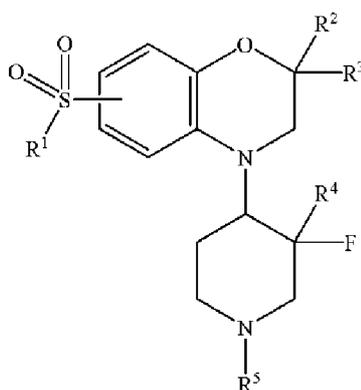
реакцией с соответствующей кислотой или производным кислоты в зависимости от конкретных заместителей, находящихся в соединениях, описанных в настоящем документе.

В контексте настоящего описания термин "когнитивное расстройство" относится к группе расстройств психического здоровья, которые главным образом влияют на обучение, память, восприятие, решение проблем и включают амнезию, деменцию и делирий. Когнитивные расстройства могут быть идиопатическими или возникать вследствие заболевания, расстройства, болезненного состояния или токсичности. Предпочтительно когнитивное расстройство, упомянутое в настоящем документе, представляет собой деменцию. Примеры деменции включают, но не ограничиваются ими, деменцию при болезни Альцгеймера, деменцию при болезни Паркинсона, деменцию при болезни Хантингтона, деменцию, связанную с синдромом Дауна, деменцию, связанную с синдромом Туретта, деменцию, связанную с постменопаузой, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию, деменцию при ВИЧ, деменцию при болезни Крейтцфельда-Якоба, персистирующую деменцию, вызванную употреблением психоактивных веществ, деменцию при болезни Пика, деменцию при шизофрении, деменцию при соматических заболеваниях и старческую деменцию.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Настоящее изобретение охватывает все соединения, описанные соединением формулы (I), без каких-либо ограничений, однако предпочтительные аспекты и элементы изобретения обсуждаются в настоящем документе в форме следующих вариантов осуществления.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

в которой:

R^1 представляет собой фенил или пиридил; где фенил или пиридил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C_{1-6}) -алкила или галоген (C_{1-6}) -алкила;

R^2 представляет собой водород или (C_{1-6}) -алкил;

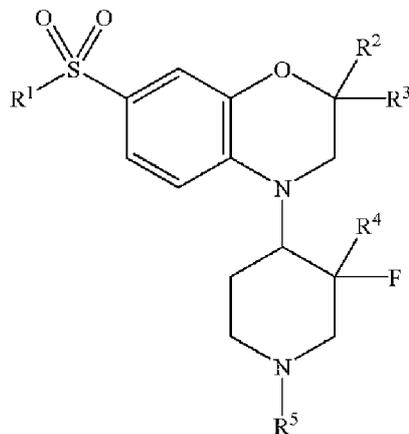
R^3 представляет собой водород или (C_{1-6}) -алкил; или R^2 и R^3 могут объединяться вместе с образованием (C_{3-6}) -циклоалкила;

R^4 представляет собой водород, (C_{1-6}) -алкил или галоген (C_{1-6}) -алкил;

R^5 представляет собой водород, (C_{1-6}) -алкил, галоген (C_{1-6}) -алкил или $-(CH_2)_{0-3}$ - (C_{3-6}) -циклоалкил;

или к его стереоизомеру или изотопной форме, или фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia), полученному из соединения формулы (I),



(Ia)

в которой:

R^1 представляет собой фенил или пиридил, где фенил или пиридил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C_{1-6}) -алкила или галоген (C_{1-6}) -алкила;

R^2 представляет собой водород или (C_{1-6}) -алкил;

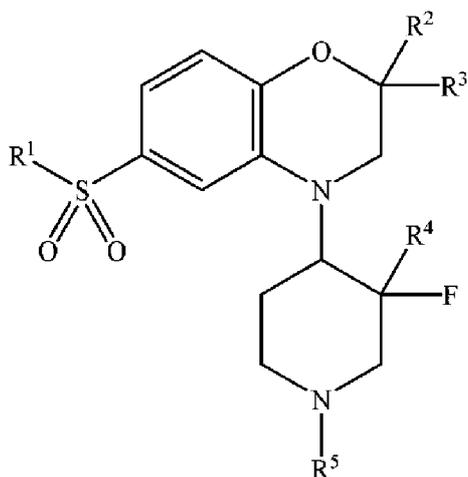
R^3 представляет собой водород или (C_{1-6}) -алкил; или R^2 и R^3 могут объединяться вместе с образованием (C_{3-6}) -циклоалкила;

R^4 представляет собой водород, (C_{1-6}) -алкил или галоген (C_{1-6}) -алкил;

R^5 представляет собой водород, (C_{1-6}) -алкил, галоген (C_{1-6}) -алкил или $-(CH_2)_{0-3}$ - (C_{3-6}) -циклоалкил;

или к его стереоизомеру или изотопной форме, или фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib), полученному из соединения формулы (I),



(Ib)

в которой:

R¹ представляет собой фенил или пиридил; где фенил или пиридил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C₁₋₆)-алкила или галоген(C₁₋₆)-алкила;

R² представляет собой водород или (C₁₋₆)-алкил;

R³ представляет собой водород или (C₁₋₆)-алкил; или R² и R³ могут объединяться вместе с образованием (C₃₋₆)-циклоалкила;

R⁴ представляет собой водород, (C₁₋₆)-алкил или галоген(C₁₋₆)-алкил;

R⁵ представляет собой водород, (C₁₋₆)-алкил, галоген(C₁₋₆)-алкил или -(CH₂)₀₋₃-(C₃₋₆)-циклоалкил;

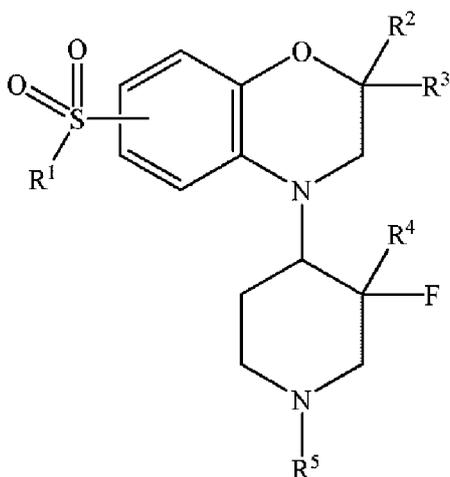
или к его стереоизомеру, изотопной форме или фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в которой: R¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C₁₋₆)-алкила или галоген(C₁₋₆)-алкила; или к его стереоизомеру или изотопной форме, или фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в которой R¹ представляет собой пиридил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C₁₋₆)-алкила или галоген(C₁₋₆)-алкила; или к его стереоизомеру или изотопной форме, или фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в которой R¹ представляет собой фенил, или к его стереоизомеру или изотопной форме, или фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I),



(I)

в которой:

R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C_{1-6}) -алкила или галоген (C_{1-6}) -алкила;

R^2 представляет водород;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород или (C_{1-6}) -алкил;

R^5 представляет собой водород;

или к его стереоизомеру или изотопной форме, или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению выбрано из группы, состоящей из:

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина;

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина;

4-(3-Фторпиперидин-4-ил)-7-(пиперидин-2-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина;

4-(3-Фторпиперидин-4-ил)-7-(пиперидин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина;

7-Фенилсульфонил-4-(3-фтор-3-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина;

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина;

и

7-Фенилсульфонил-4-[3-фтор-1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил]-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина;

или их стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления предпочтительное соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из:

Рацемического-7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-

бензо[1,4]оксазина;

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина
(Пик I);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина
(Пик II);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина
(Пик III);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина
(Пик IV);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина
гидрохлорида (Пик I);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина
гидрохлорида (Пик II);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина
гидрохлорида (Пик III);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина
гидрохлорида (Пик IV);

Рацемического-7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-
2Н-бензо[1,4]оксазина;

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-
бензо[1,4]оксазина (Пик I);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-
бензо[1,4]оксазина (Пик II);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-
бензо[1,4]оксазина (Пик III);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-
бензо[1,4]оксазина (Пик IV);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-
бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик I);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-
бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик II);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-
бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик III);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-
бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик IV);

Рацемического-4-(3-Фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-2-сульфонил)-3,4-дигидро-
2Н-бензо[1,4]оксазина;

Рацемического-4-(3-Фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-2-сульфонил)-3,4-дигидро-
2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида;

Рацемического-4-(3-Фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-

2Н-бензо[1,4]оксазина;

Рацемического-4-(3-Фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида;

Рацемического-7-Фенилсульфонил-4-(3-фтор-3-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина;

7-Фенилсульфонил-4-(3-фтор-3-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Первый элюируемый изомер);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фтор-3-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Второй элюируемый изомер);

Рацемического-6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина;

Рацемического-6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида;

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик I);

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик II);

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик III);

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик IV);

7-Фенилсульфонил-4-[3-фтор-1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил]-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик III);

7-Фенилсульфонил-4-[3-фтор-1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил]-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик IV);

или их стереоизомера или изотопной формы, или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления предпочтительное соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из:

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик III);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик I);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик II);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик IV);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик I);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-

бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик II);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-

бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик III);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-

бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик IV);

Рацемического-4-(3-Фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-2-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида;

Рацемического-4-(3-Фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида;

7-Фенилсульфонил-4-(3-фтор-3-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Первый элюируемый изомер);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фтор-3-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Второй элюируемый изомер);

Рацемического-6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида;

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик I);

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик II);

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик III);

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик IV);

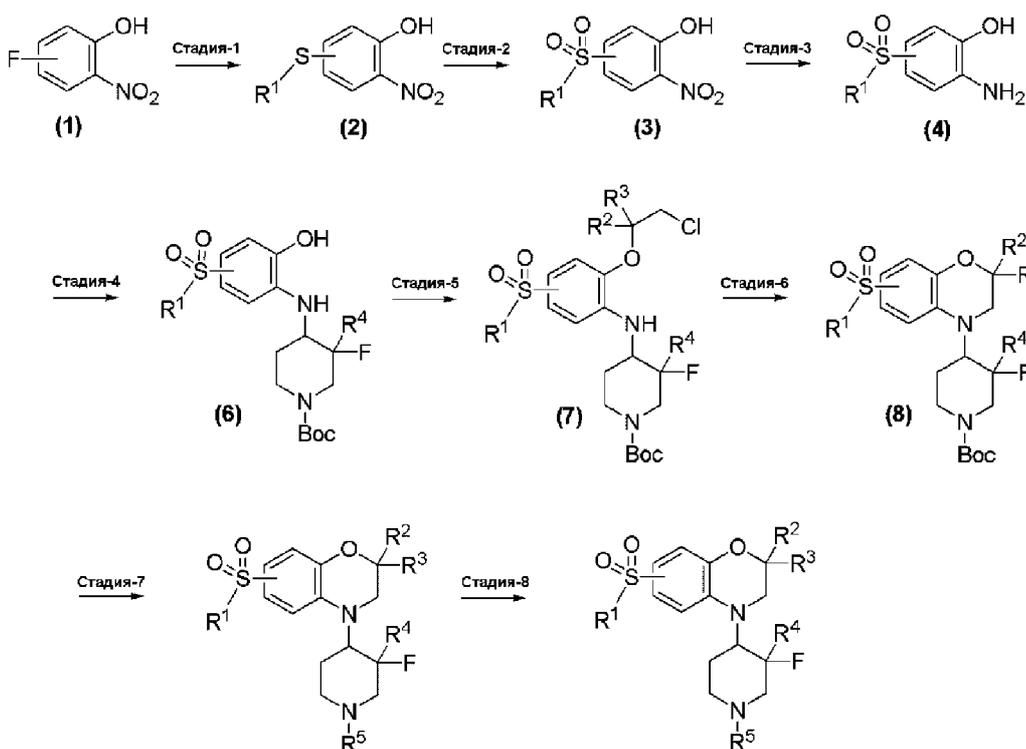
7-Фенилсульфонил-4-[3-фтор-1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил]-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик III); и

7-Фенилсульфонил-4-[3-фтор-1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил]-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик IV);

Экспериментальные процедуры:

Схема-1 изображает общий способ получения соединений формулы (1), где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, определенные в первом аспекте.

Схема-1



Стадия 1: Получение соединения формулы (2)

Соединение формулы (1) подвергают взаимодействию с соединением R¹SH (где R¹ является таким, как определено в первом аспекте) в присутствии основания, выбранного из карбоната аммония, карбоната цезия, карбоната калия и карбоната натрия, в растворителе, выбранном из диметилсульфоксида (ДМСО), дихлорметана (ДХМ), тетрагидрофурана (ТГФ), ацетонитрила (АСН) и диметилформамида (ДМФА), при температуре в диапазоне 25-30°C в течение от 2 до 4 часов с получением соединения формулы (2).

Стадия 2: Получение соединения формулы (3)

Соединение формулы (2), полученное на стадии 1, подвергают взаимодействию с окислителем, таким как мета-хлорпероксибензойная кислота (м-СРВА) или оксон, в растворителе, выбранном из ДХМ, хлороформа (СНCl₃), толуола, при температуре в диапазоне 25-30°C в течение от 22 до 26 часов с получением соединения формулы (3).

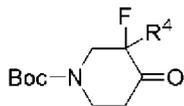
Стадия 3: Получение соединения формулы (4)

Нитрогруппу в соединении формулы (3), полученную на стадии 2, восстанавливают с помощью Fe/NH₄Cl, цинка/уксусной кислоты или NaBH₄/NiCl в присутствии смеси растворителей, таких как ТГФ:этанол:вода, в условиях от комнатной температуры до нагревания с обратным холодильником в течение от 2 до 6 часов с получением соединения формулы (4).

Стадия 4: Получение соединения формулы (6)

Соединение формулы (4), полученное на стадии 3, подвергают взаимодействию с

соединением формулы (5),

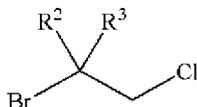


(5)

в условиях восстановительного аминирования с использованием восстановителей, таких как триацетоксиборгидрид натрия, цианоборогидрид натрия, боргидрид натрия, в растворителях, выбранных из ДХМ, дихлорэтана (ЭДХ), CHCl_3 , метанола, уксусной кислоты и толуола, при температуре в диапазоне 25-30°C в течение от 22 до 26 часов с получением соединения формулы (6).

Стадия 5: Получение соединения формулы (7)

Соединение формулы (6), полученное на стадии 4, подвергают взаимодействию с соединением формулы (А),



(А)

в присутствии иодирующих агентов, таких как иодид натрия и иодид тетрабутиламмония, и основания, такого как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, в растворителе, выбранном из ДХМ, ТГФ, АСН и ДМФА, в условиях от комнатной температуры до нагревания с обратным холодильником в течение от 4 до 8 часов с получением соединения формулы (7).

Стадия 6: Получение соединения формулы (8)

Соединение формулы (7), полученное на стадии 5, циклизуют, используя иодид натрия или иодид тетрабутиламмония и карбонат калия, карбонат цезия, гидрид натрия или *трет*-бутоксид натрия в растворителе, выбранном из ТГФ, АСН и ДМФА, при температуре в диапазоне 25-30°C в течение от 2 до 6 часов с получением соединения формулы (8).

Стадия 7. Получение соединения формулы (I) (в которой R^5 представляет собой водород)

Соединение формулы (8), полученное на стадии 6, подвергают удалению трет-бутилоксикарбонильной группы с использованием растворителей, таких как метанол, этанол, изопропанол, этилацетат, 1,4-диоксан, и кислоты, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, трифторуксусная кислота, в условиях от комнатной температуры до нагревания с обратным холодильником в течение от 2 до 6 часов с получением соединения формулы (I) (в которой R^5 представляет собой водород).

Стадия 8. Получение соединения формулы (I) (в которой R^5 представляет собой (C_{1-6}) -алкил, галоген (C_{1-6}) -алкил или $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ - (C_{3-6}) -циклоалкил)

Соединение формулы (I), полученное на стадии-7, необязательно алкилируют с использованием смеси формальдегид/муравьиная кислота, альдегидов, кетонов,

алкилгалогенидов или циклоалкилгалогенидов с получением соединения формулы (I) (в котором R^5 представляет собой (C_{1-6}) -алкил, галоген (C_{1-6}) -алкил или $-(CH_2)_{0-3}-(C_{3-6})$ -циклоалкил).

Разделение энантиомеров

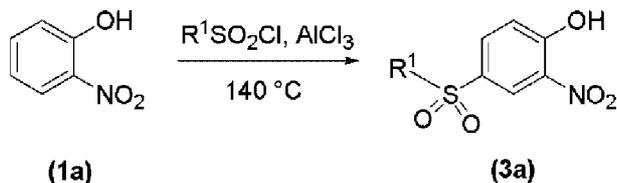
Диастереоизомеры соединения формулы (8), соединения формулы (I) разделяют, используя хроматографическое разделение на хиральной колонке с получением чистых энантиомерных форм.

Получение фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I)

Соединение формулы (I) необязательно может быть превращено в его фармацевтически приемлемую соль путем взаимодействия с подходящей кислотой или производным кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые соли будут очевидны для специалистов в данной области техники. Соли образуются с неорганическими кислотами, например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, перхлорной и фосфорной кислотой, или органическими кислотами, например, щавелевой, янтарной, малеиновой, уксусной, фумаровой, лимонной, яблочной, винной, бензойной, толуиловой, толуолсульфоновой, бензолсульфоновой кислотой, метансульфоновой или нафталинсульфоновой кислотой.

Схема-2 изображает способ получения соединения формулы (3a).

Схема-2



Соединение формулы (1a) подвергают взаимодействию с R^1SO_2Cl в присутствии хлорида алюминия при температуре в диапазоне $130-150^\circ\text{C}$ в течение от 8 до 16 часов с получением соединения формулы (3a). Соединение формулы (3a) также может быть превращено в соединение формулы (I), следуя способу на схеме-1, начиная со стадии-3.

Получение стереоизомеров соединения формулы (I)

Стереоизомеры соединений формулы (I) могут быть получены одним или несколькими обычными способами, представленными ниже:

а. Один или несколько реагентов могут быть использованы в их оптически активной форме.

б. В процессе восстановления может быть использован оптически чистый катализатор или хиральные лиганды вместе с металлическим катализатором. Металлический катализатор может представлять собой родий, рутений, индий и тому подобное. Хиральные лиганды могут предпочтительно представлять собой хиральные фосфины.

с. Смесь стереоизомеров может быть разделена обычными способами, такими как образование диастереомерных солей с хиральными кислотами или хиральными аминами, или хиральными аминокислотами, или хиральными аминокислотами. Полученная смесь

диастереомеров затем может быть разделена такими способами, как фракционная кристаллизация, хроматография и тому подобное, после чего следует дополнительная стадия выделения оптически активного продукта из разделенного вещества/соли.

d. Смесь стереоизомеров может быть разделена обычными способами, такими как микробное разделение, разделение диастереомерных солей, образованных хиральными кислотами или хиральными основаниями. Хиральные кислоты, которые могут быть использованы, могут представлять собой винную кислоту, миндальную кислоту, молочную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, хиральные аминокислоты и тому подобное. Хиральные основания, которые могут быть использованы, могут представлять собой алкалоиды хинного дерева, бруцин или основную аминокислоту, такую как лизин, аргинин и тому подобное.

В другом варианте осуществления подходящая фармацевтически приемлемая соль включает, но не ограничивается ими, гидрохлорид, гидробромид, оксалат, фумарат, тартрат, малеат и сукцинат.

В другом аспекте настоящего изобретения соединения формулы (I) являются антагонистами рецептора 5-гидрокситриптамина 6 (5-HT₆R).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных расстройств, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединений формулы (I) или их стереоизомера или изотопной формы, или фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных расстройств, включая деменцию при болезни Альцгеймера, деменцию при болезни Паркинсона, деменцию при болезни Хантингтона, деменцию, связанную с синдромом Дауна, деменцию, связанную с синдромом Туретта, деменцию, связанную с постменопаузой, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию, деменцию при ВИЧ, деменцию при болезни Крейтцфельдта-Якоба, персистирующую деменцию, вызванную употреблением психоактивных веществ, деменцию при болезни Пика, деменцию при шизофрении, деменцию при соматических заболеваниях и старческую деменцию, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединений формулы (I) или их стереоизомера или изотопной формы, или фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или изотопной форме, или фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении заболевания или расстройства, выбранного из когнитивных расстройств.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его стереоизомера или изотопной формы, или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения когнитивных расстройств.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения

формулы (I) или его стереоизомера или изотопной формы, или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения когнитивных расстройств.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтической соли, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA для применения в лечении когнитивных расстройств.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтической соли и ингибитора ацетилхолинэстеразы для применения в лечении когнитивных расстройств.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтической соли и антагониста рецептора NMDA для применения в лечении когнитивных расстройств.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, в которой ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из галантамина, ривастигмина, донепезила и такрина или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, в которой ингибитор ацетилхолинэстеразы в комбинации представляет собой донепезила гидрохлорид.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, в которой антагонист рецептора NMDA в комбинации представляет собой мемантин или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, в которой антагонист рецептора NMDA в комбинации представляет собой мемантина гидрохлорид.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции соединения формулы (I). Чтобы использовать соединение формулы (I) или его стереоизомеры и его фармацевтически приемлемые соли в терапии, их обычно включают в состав фармацевтической композиции в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены общепринятым способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемые эксципиенты представляют собой разбавители, разрыхлители, связующие вещества, смазывающие вещества, глиданты, полимеры, покрывающие вещества, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие агенты, загустители, противовспенивающие агенты, подсластители, ароматизаторы, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификаторы, диспергирующие агенты и тому подобное. Эксципиенты выбраны из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала гликолята, кукурузного крахмала или его производных, повидона, кросповидона, стеарата кальция, глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата,

талька, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты или гидрогенизированного растительного масла, гуммиарабика, магнезии, глюкозы, жиров, восков, натуральных или отвержденных масел, воды, физиологического раствора хлорида натрия или спиртов, например, этанола, пропанола или глицерина, растворов сахара, таких как растворы глюкозы или растворы маннита, и тому подобного или смесей различных эксципиентов.

В еще одном аспекте активные соединения изобретения могут быть включены в состав драже, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, порошка, гранул, пеллет, пластырей, имплантатов, пленок, жидкостей, полутвердых веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и тому подобного. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от 1 до 90%, от 5 до 75% и от 10 до 60% по массе соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли. Количество активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции(ях) может составлять от около 1 до около 500 мг, или от около 5 до около 400 мг, или от около 5 до около 250 мг, или от около 7 мг до около 150 мг или в любом диапазоне, попадающем в более широкий диапазон от 1 мг до 500 мг.

Доза активных соединений может варьироваться в зависимости от таких факторов, как возраст и вес пациента, природа и тяжесть заболевания, подлежащего лечению, и таких других факторов. Поэтому любая ссылка, касающаяся фармакологически эффективного количества соединений общей формулы (I), их стереоизомеров и фармацевтически приемлемых солей, относится к вышеупомянутым факторам.

АББРЕВИАТУРЫ:

В настоящем документе используются следующие аббревиатуры:

5-НТ	:	5-Гидрокситриптамиин
5-НТ ₆	:	5-Гидрокситриптамиин 6
5-НТ _{2A}	:	5-Гидрокситриптамиин 2A
АСN	:	Ацетонитрил
AlCl ₃	:	Хлорид алюминия
AUC	:	Площадь под кривой
C _{макс}	:	Максимальная концентрация
СМЖ	:	Спинномозговая жидкость
CHCl ₃	:	Хлороформ
CDCl ₃	:	Дейтерированный хлороформ
CS ₂ CO ₃	:	Карбонат цезия
CD ₃ OD	:	Дейтерированный метанол
ДХМ	:	Дихлорметан

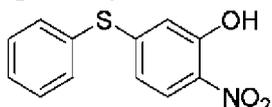
ДЭА	:	Диэтиламин	
ДМФА	:	N, N-Диметилформаид	
ДМСО	:	Диметилсульфоксид	
ЭДХ	:	Этилен дихлорид	
ЭДТА	:	Этилендиаминтетрауксусная кислота	
Fe	:	Железо	
г	:	Грамм	
H ₂ O	:	Вода	
HCl	:	Хлористоводородная кислота	
ИПС	:	Изопропиловый спирт	
K _{св}	:	Константа связывания	
K _и	:	Константа ингибирования	
ЖХ-МС/МС	:	Жидкостная хроматография-Масс-спектрометрия/ спектрометрия	Масс-
MeOH	:	Метанол	
NaBH ₄	:	Боргидрид натрия	
NaI	:	Иодид натрия	
NaIO ₄	:	Периодат натрия	
NaHCO ₃	:	Бикарбонат натрия	
NiCl	:	Хлорид никеля	
Na ₂ SO ₄	:	Сульфат натрия	
NaBH(OAc) ₃	:	Триацетоксиборгидрид натрия	
NH ₃	:	Аммиак	
NMDA	:	N-метил-D-аспартат	
<i>п.о.</i>	:	Перорально	
T _{уд}	:	Время удерживания	
ПВ	:	Путь введения	
ТГФ	:	Тетрагидрофуран	
м-СРВА	:	мета-Хлорпербензойная кислота	
NaBH(OAc) ₃	:	Триацетоксиборгидрид натрия	
ч	:	Час	
<i>в.в.</i>	:	Внутривенно	
NOAEL	:	Уровень, при котором отсутствуют видимые неблагоприятные воздействия	
нг	:	Нанограмм	

мг	:	Миллиграмм
п.к.	:	Подкожно
$T_{1/2}$:	Период полураспада

ПРИМЕРЫ

Соединения по настоящему изобретению получали в соответствии со следующими экспериментальными процедурами, используя соответствующие вещества и условия. Следующие примеры приведены только для иллюстрации, но не для ограничения объема настоящего изобретения.

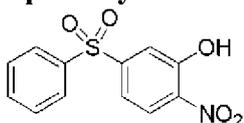
Промежуточное соединение 1: 2-Нитро-5-(фенилсульфанил)фенол



Cs_2CO_3 (78 г, 0,24 моль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 5-фтор-2-нитрофенола (31,4 г, 0,2 моль) и тиофенола (24,2 г, 0,22 моль) в ДМФА (600 мл) при 25-35°C. Полученную массу перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, выливали в холодную воду (1000 мл), в процессе чего осаждались твердые вещества. Эти твердые вещества отфильтровывали и растворяли в CHCl_3 (1000 мл). Органический слой промывали рассолом (250 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали на роторном испарителе с получением сырой массы, которую очищали колоночной хроматографией, используя этилацетат:н-гексан (30:70), с получением 2-нитро-5-(фенилсульфанил)фенола.

Выход: 47,2 г (95%); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 6,67-6,68 (м, 2H), 7,47-7,52 (м, 3H), 7,55-7,58 (м, 2H), 7,93-7,95 (д, $J=9,52$ Гц, 1H), 10,7 (с, 1H); Масса (m/z): 247,9 (M+H)⁺.

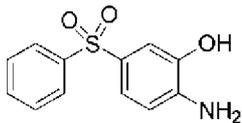
Промежуточное соединение 2: 5-(Фенилсульфонил)-2-нитрофенол



м-СРВА (82,4 г, 0,47 моль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 2-нитро-5-(фенилсульфанил)фенола (47 г, 0,19 моль) в ДХМ (1000 мл) при комнатной температуре (экзотермический процесс, умеренное кипение растворителя). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре и выливали в воду (500 мл). Органический слой отделяли, промывали 10% водным раствором NaHCO_3 (250 мл \times 2), рассолом (250 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали на роторном испарителе с получением 5-фенилсульфонил-2-нитрофенола.

Выход: 52,2 г (~100%); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 7,49-7,52 (дд, $J=1,52$, 8,76 Гц, 1H), 7,55-7,58 (м, 2H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,76-7,76 (д, $J=1,36$ Гц, 1H), 7,96-7,98 (д, $J=7,48$ Гц, 2H), 8,22-8,24 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 10,58 (с, 1H); Масса (m/z): 278,2 (M-H)⁺.

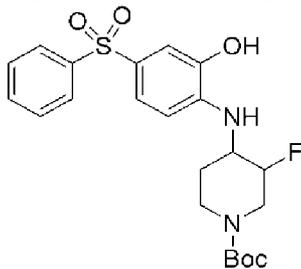
Промежуточное соединение 3: 2-Амино-5-(фенилсульфонил)фенол



Суспензию 5-(фенилсульфонил)-2-нитрофенола (52 г, 0,18 моль), Fe (41 г, 0,74 моль) и NH₄Cl (49,8 г, 0,93 моль) в H₂O, этаноле (D.S) и ТГФ (1000 мл:250 мл:250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ~4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до получения остаточной массы. К вышеуказанной смеси добавляли воду (500 мл) и подщелачивали с помощью NaHCO₃ (pH ~ 9), и продукт экстрагировали с помощью CHCl₃ (500 мл × 3). Органические экстракты объединяли, промывали рассолом (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе с получением 2-амино-5-(фенилсульфонил)фенола.

Выход: 41,7 г (~90%); ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ м.д.: 6,71-6,71 (м, 1H), 7,13-7,22 (м, 2H), 7,51-7,53 (м, 3H), 7,83-7,85 (м, 2H); Масса (m/z): 250,1 (M+H)⁺.

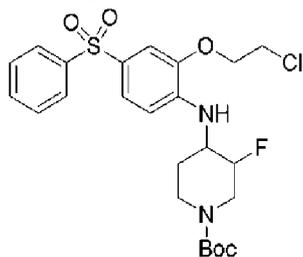
Промежуточное соединение 4: *трет*-Бутил 4-(4-фенилсульфонил-2-гидроксифениламино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



Суспензию 2-амино-5-(фенилсульфонил)фенола (40 г, 0,16 моль), *трет*-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (41,8 г, 0,19 моль) в ЭДХ (1000 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч с получением прозрачного раствора. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и NaBH(OAc)₃ (102 г, 0,48 моль) добавляли к вышеуказанному раствору тремя равными частями, каждую с интервалом времени 1 час. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре и снова нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (500 мл) и подщелачивали водн. раствором NH₃ (pH ~ 9). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3). Органические экстракты объединяли, промывали рассолом (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе с получением сырой массы, которую очищали колоночной хроматографией, используя этилацетат:н-гексан (30:70), с получением *трет*-бутил 4-(4-фенилсульфонил-2-гидроксифениламино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата в виде диастереомерной смеси.

Выход: 60,3 г (~83%); ВЭЖХ (55,5% и 40,8%); диастереомерная пара; Масса (m/z): 449,4 (M-H)⁺.

Промежуточное соединение 5: *трет*-Бутил 4-[4-фенилсульфонил-2-(2-

хлорэтоксифениламино]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат

Карбонат калия (73,5 г, 0,53 моль) добавляли к перемешиваемой смеси *tert*-бутил 4-(4-фенилсульфонил-2-гидроксифениламино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (60 г, 0,13 моль), 1-бром-2-хлорэтана и NaI (2 г, 0,013 моль) в ацетонитриле (1000 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (1000 мл × 2). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе с получением сырой массы, которую очищали колоночной хроматографией. Первый элюируемый диастереомер (вместе с некоторым количеством второго элюируемого изомера) получали в смеси этилацетат:CHCl₃ (3:97), а второй элюируемый диастереомер (вместе с некоторым количеством первого элюируемого изомера) получали в смеси этилацетат:CHCl₃ (5:95, а затем этилацетат градиентно увеличивали).

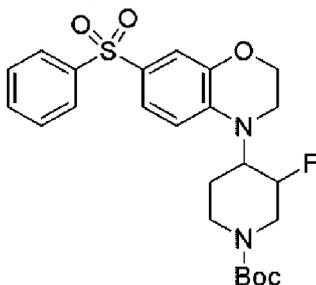
Первый элюируемый изомер:

Выход: 12,74 г (~18,6%); ВЭЖХ 85,5%; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 1,49 (с, 9H), 1,53-1,59 (м, 1H), 2,13-2,16 (м, 1H), 3,12-3,25 (м, 2H), 3,62-3,65 (м, 1H), 3,85-3,88 (м, 2H), 4,11-4,15 (м, 1H), 4,31-4,34 (м, 3H), 4,45-4,46 (м, 1H), 4,92-4,94 (д, J=7,38 Гц, 1H), 6,74-6,76 (д, J=8,58 Гц, 1H), 7,24-7,25 (м, 1H), 7,46-7,54 (м, 4H), 7,89-7,91 (д, J=7,26 Гц, 2H); Масса (m/z): 513,6, 515,5 (M+H)⁺.

Второй элюируемый изомер:

Выход: 24,69 г (~36%); ВЭЖХ 91,5%; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 1,49 (с, 9H), 1,79-1,87 (м, 2H), 2,86-3,12 (м, 2H), 3,55-3,62 (м, 1H), 3,84-3,87 (м, 2H), 4,12-4,17 (м, 1H), 4,30-4,33 (м, 2H), 4,41-4,53 (м, 1H), 4,69-4,92 (м, 1H), 5,13-5,15 (д, J=9,12 Гц, 1H), 6,59-6,61 (д, J=8,46 Гц, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H), 7,47-7,56 (м, 4H), 7,90-7,91 (д, J=7,1 Гц, 2H); Масса (m/z): 513,4, 515,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 6: *tert*-Бутил 4-(7-фенилсульфонил-2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



Гидрид натрия (2,6 г, 0,064 моль, 60% дисперсия в минеральном масле) порциями

добавляли к перемешиваемой смеси *трет*-бутил 4-[4-фенилсульфонил-2-(2-хлорэтокси)фениламино]-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (второй элюируемый изомер, 22 г, 0,04 моль) и NaI (0,32 г, 0,002 моль) в ДМФА (220 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 18 часов. Затем реакцию смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали с помощью CHCl_3 (300 мл \times 3). Органические экстракты объединяли, промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали на роторном испарителе с получением *трет*-бутил 4-(7-фенилсульфонил-2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества. Эти твердые вещества растирали с *n*-гексаном (100 мл \times 3), и продукт сушили в вакууме на роторном испарителе.

Выход: 18,3 г (~89%); ВЭЖХ (90,1%); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,47 (с, 9H), 1,64-1,65 (м, 1H), 2,21-2,31 (м, 1H), 2,82-3,05 (м, 2H), 3,37-3,47 (м, 1H), 3,54-3,57 (м, 1H), 3,78-3,89 (м, 1H), 4,12-4,18 (м, 2H), 4,42-4,59 (м, 2H), 4,78-4,90 (м, 1H), 6,58-6,60 (д, $J=8,74$ Гц, 1H), 7,31-7,31 (д, $J=1,94$ Гц, 1H), 7,41-7,51 (м, 4H), 7,89-7,90 (д, $J=7,21$ Гц, 2H); Масса (m/z): 477,2 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 7: Хиральное разделение *трет*-бутил 4-(7-фенилсульфонил-2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата

Промежуточное соединение 6 (имеющее 10% минорной фракции и 90% основной фракции по данным ВЭЖХ) разделяли хиральной колоночной хроматографией на промежуточное соединение 7 в виде четырех отдельных пиков, используя метод, приведенный ниже.

Метод: Колонка: CHIRALPAK IC, подвижная фаза: ДХМ:этилацетат (75:25), скорость потока: 1 мл/мин, температура: 25°C, длина волны: 320 нм.

Промежуточное соединение 7 (Пик I): Хиральная ВЭЖХ 99,9%, ($T_{\text{уд}}$: 8,6 мин); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,47 (с, 9H), 1,61-1,68 (м, 2H), 1,82-1,86 (м, 1H), 2,78-2,84 (м, 2H), 3,34-3,44 (м, 2H), 3,88-3,91 (м, 1H), 4,16-4,22 (м, 3H), 4,57-4,62 (м, 1H), 6,77-6,79 (д, $J=8,76$ Гц, 1H), 7,31-7,31 (д, $J=1,72$ Гц, 1H), 7,42-7,52 (м, 4H), 7,88-7,90 (д, $J=7,48$ Гц, 2H); Масса (m/z): 477,3 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 7 (Пик II): Хиральная ВЭЖХ 99,8%, ($T_{\text{уд}}$: 10,7 мин); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,47 (с, 9H), 1,61-1,68 (м, 2H), 1,82-1,86 (м, 1H), 2,78-2,84 (м, 2H), 3,34-3,44 (м, 2H), 3,88-3,91 (м, 1H), 4,16-4,22 (м, 3H), 4,57-4,62 (м, 1H), 6,77-6,79 (д, $J=8,76$ Гц, 1H), 7,31-7,31 (д, $J=1,72$ Гц, 1H), 7,42-7,52 (м, 4H), 7,88-7,90 (д, $J=7,48$ Гц, 2H); Масса (m/z): 477,5 (M+H) $^+$.

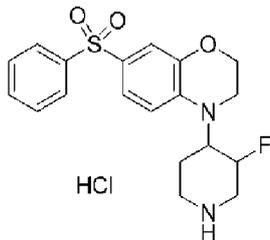
Промежуточное соединение 7 (Пик III): Хиральная ВЭЖХ 99,9%, ($T_{\text{уд}}$: 12,2 мин); ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,47 (с, 9H), 1,62-1,64 (м, 1H), 2,24-2,28 (м, 1H), 2,84-3,01 (м, 2H), 3,42-3,47 (м, 1H), 3,54-3,58 (м, 1H), 3,76-3,87 (м, 1H), 4,14-4,19 (м, 2H), 4,43-4,50 (м, 2H), 4,78-4,91 (м, 1H), 6,58-6,60 (д, $J=8,74$ Гц, 1H), 7,31-7,32 (д, $J=1,70$ Гц, 1H), 7,41-7,53 (м, 4H), 7,89-7,91 (д, $J=7,31$ Гц, 2H); Масса (m/z): 477,1 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 7 (Пик IV): Хиральная ВЭЖХ 99,7%, ($T_{\text{уд}}$: 17,8 мин);

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,47 (с, 9H), 1,62-1,64 (м, 1H), 2,24-2,28 (м, 1H), 2,84-3,01 (м, 2H), 3,42-3,47 (м, 1H), 3,54-3,58 (м, 1H), 3,76-3,87 (м, 1H), 4,14-4,19 (м, 2H), 4,43-4,50 (м, 2H), 4,78-4,91 (м, 1H), 6,58-6,60 (д, $J=8,74$ Гц, 1H), 7,31-7,32 (д, $J=1,70$ Гц, 1H), 7,41-7,53 (м, 4H), 7,89 7,91 (д, $J=7,31$ Гц, 2H); Масса (m/z): 477,1 ($M+H$) $^+$.

Пример 1:

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид (Пик III)



Метанольный HCl (раствор 16% масс./об., 1,3 мл, 0,005 моль) добавляли к перемешиваемой суспензии *трет*-бутил 4-(7-фенилсульфонил-2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение 7** (пик III), 0,5 г, 0,001 моль) в метаноле (10 мл), и полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение ~4 ч с получением прозрачного раствора. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме на роторном испарителе с получением кристаллического твердого вещества.

Выход: 0,41 г (95%); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,81-1,84 (м, 1H), 2,24-2,32 (м, 1H), 3,10-3,16 (м, 1H), 3,36-3,41 (м, 2H), 3,46-3,53 (м, 3H), 4,09-4,18 (м, 2H), 4,32-4,38 (м, 1H), 5,05-5,17 (д, $J=47,8$ Гц, 1H), 7,04-7,06 (д, $J=8,89$ Гц, 1H), 7,17-7,18 (д, $J=2,05$ Гц, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,55-7,65 (м, 3H), 7,88-7,89 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 8,73 (уш.с, 1H), 9,52 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 377,0 ($M+H$) $^+$; ВЭЖХ (% чистоты): 99,93.

Пример 2:

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид (Пик I)

Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил 4-(7-фенилсульфонил-2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение 7** (пик I)), следуя экспериментальной процедуре из примера 1.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,87-1,90 (м, 1H), 1,97-2,09 (м, 1H), 3,04-3,10 (м, 2H), 3,37-3,39 (м, 3H), 3,63-3,66 (м, 1H), 4,14-4,18 (м, 2H), 4,46-4,48 (м, 1H), 5,00-5,15 (м, 1H), 7,07-7,11 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 7,15-7,16 (д, $J=1,69$ Гц, 1H), 7,34-7,36 (дд, $J=1,27, 8,7$ Гц, 1H), 7,55-7,65 (м, 3H), 7,87-7,89 (д, $J=7,38$ Гц, 2H), 8,56 (уш.с, 1H), 9,38 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 377,2 ($M+H$) $^+$; ВЭЖХ (% чистоты): 99,96.

Пример 3:

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид (Пик II)

Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил 4-(7-фенилсульфонил-

2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение 7** (пик II)), следуя экспериментальной процедуре из примера 1.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,89-1,90 (м, 1H), 1,99-2,02 (м, 1H), 3,07-3,16 (м, 2H), 3,39-3,40 (м, 3H), 3,64-3,66 (м, 1H), 4,13-4,19 (м, 2H), 4,46-4,48 (м, 1H), 5,13-5,15 (м, 1H), 7,09-7,11 (д, $J=8,91$ Гц, 1H), 7,15-7,16 (д, $J=2,61$ Гц, 1H), 7,34-7,36 (дд, $J=1,76, 8,75$ Гц, 1H), 7,55-7,65 (м, 3H), 7,87-7,89 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 8,53 (уш.с, 1H), 9,34 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 377,2 (M+H) $^+$; ВЭЖХ (% чистоты): 94,00.

Пример 4:

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик IV)

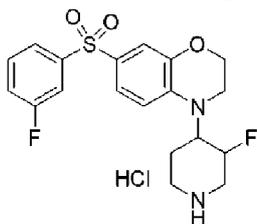
Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил 4-(7-фенилсульфонил-2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение 7** (пик IV)), следуя экспериментальной процедуре из примера 1.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,81-1,84 (м, 1H), 2,27-2,34 (м, 1H), 3,12-3,15 (м, 1H), 3,37-3,52 (м, 5H), 4,10-4,16 (м, 2H), 4,31-4,37 (м, 1H), 5,05-5,17 (д, $J=47,8$ Гц, 1H), 7,05-7,07 (д, $J=8,86$ Гц, 1H), 7,17-7,17 (д, $J=1,99$ Гц, 1H), 7,33-7,35 (дд, $J=1,87, 8,66$ Гц, 1H), 7,56-7,63 (м, 3H), 7,87-7,89 (д, $J=7,38$ Гц, 2H), 8,68 (уш.с, 1H), 9,66 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 377,2 (M+H) $^+$; ВЭЖХ (% чистоты): 99,63.

Примеры с 5 по 8: Соединения из примеров с 5 по 8 получали, следуя экспериментальным процедурам, описанным в примерах с 1 по 4, с некоторыми некритическими вариациями с использованием соответствующих промежуточных соединений.

Пример 5:

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид (Пик I)



^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,90-2,01 (м, 2H), 3,05-3,15 (м, 3H), 3,34-3,39 (м, 2H), 3,64-3,67 (м, 1H), 4,12-4,19 (м, 2H), 4,45-4,49 (м, 1H), 4,94-5,13 (м, 1H), 7,08-7,10 (д, $J=8,90$ Гц, 1H), 7,20-7,21 (д, $J=2,09$ Гц, 1H), 7,37-7,40 (дд, $J=2,04, 8,75$ Гц, 1H), 7,49-7,51 (м, 1H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,71-7,75 (м, 2H), 9,09 (уш.с, 1H), 9,29 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 395,2 (M+H) $^+$; ВЭЖХ (% чистоты): 99,8.

Пример 6:

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид (Пик II)

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,90-2,01 (м, 2H), 3,06-3,15 (м, 3H), 3,35-3,39 (м, 2H), 3,64-3,67 (м, 1H), 4,12-4,19 (м, 2H), 4,45-4,50 (м, 1H), 4,94-5,10 (м, 1H), 7,08-7,10

(д, J=9,8 Гц, 1H), 7,20-7,21 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,37-7,40 (дд, J=2,02, 8,74 Гц, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,71-7,75 (м, 2H), 9,09 (уш.с, 1H), 9,29 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 395,2 (M+H)⁺; ВЭЖХ (% чистоты): 99,8.

Пример 7:

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид (Пик III)

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,81-1,84 (м, 1H), 2,17-2,31 (м, 1H), 3,12-3,15 (м, 1H), 3,31-3,36 (м, 2H), 3,46-3,57 (м, 3H), 4,11-4,17 (м, 2H), 4,29-4,40 (м, 1H), 5,50-5,17 (д, J=47,68 Гц, 1H), 7,02-7,04 (д, J=8,87 Гц, 1H), 7,22-7,22 (д, J=1,69 Гц, 1H), 7,37-7,39 (дд, J=1,52, 8,68 Гц, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,60-7,65 (м, 1H), 7,72-7,76 (м, 2H), 8,45-8,68 (уш.с, 1H), 9,36 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 395,2 (M+H)⁺; ВЭЖХ (% чистоты): 99,39.

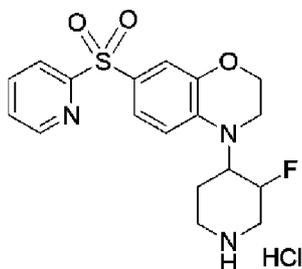
Пример 8:

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид (Пик IV)

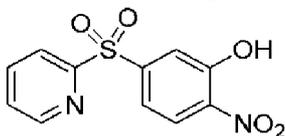
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,81-1,84 (м, 1H), 2,25-2,31 (м, 1H), 3,11-3,13 (м, 1H), 3,32-3,36 (м, 2H), 3,46-3,57 (м, 3H), 4,13-4,14 (м, 2H), 4,28-4,40 (м, 1H), 5,05-5,17 (д, J=47,71 Гц, 1H), 7,01-7,03 (д, J=8,74 Гц, 1H), 7,22-7,22 (д, J=1,65 Гц, 1H), 7,37-7,39 (м, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,72-7,76 (м, 2H), 8,66 (уш.с, 1H), 9,24 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 395,2 (M+H)⁺; ВЭЖХ (% чистоты): 98,78.

Пример 9:

Рацемический-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-2-сульфонил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид



Стадия: 2-Нитро-5-(пиридин-2-сульфонил)фенол



NaIO₄ (29 г, 0,13 моль) добавляли к перемешиваемой смеси 2-нитро-5-(пиридин-2-илсульфанил)фенола (6,8 г, 0,027 моль) в смеси ИПС:H₂O (100 мл:200 мл), и реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали с использованием ДХМ (150 мл × 3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе с получением сырой массы, которую очищали колоночной хроматографией, используя этилацетат:н-гексан (30:70), с получением 2-

нитро-5-(пиридин-2-сульфонил)фенола.

Выход: 6,2 г (81%); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 7,45-7,48 (м, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 8,02-8,04 (д, $J=8,56$ Гц, 1H), 8,16-8,28 (м, 2H), 8,72-8,73 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 11,96 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 279,2 (M-H) $^+$.

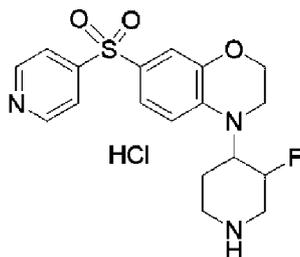
Рацемический-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-2-сульфонил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя экспериментальным процедурам, описанным в промежуточных соединениях с 4 по 6, с некоторыми некритическими вариациями с использованием 2-нитро-5-(пиридин-2-сульфонил)фенола (полученного на вышеуказанной стадии) и соответствующих промежуточных соединений.

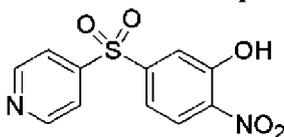
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,82-1,85 (м, 1H), 2,24-2,32 (м, 1H), 3,11-3,15 (м, 2H), 3,47-3,53 (м, 4H), 4,09-4,18 (м, 2H), 4,30-4,39 (м, 1H), 5,06-5,18 (д, $J=47,81$ Гц, 1H), 7,04-7,07 (д, $J=8,86$ Гц, 1H), 7,17-7,17 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,33-7,36 (дд, $J=1,84, 8,68$ Гц, 1H), 7,61-7,64 (м, 1H), 8,06-8,11 (м, 2H), 8,66-8,70 (м, 2H), 9,49 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 378,2 (M+H) $^+$; ВЭЖХ (% чистоты): 97,54.

Пример 10:

Рацемический-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид



Стадия-1: 2-Нитро-5-(пиридин-4-сульфонил)фенол



Указанное в заголовке соединение синтезировали из 2-нитро-5-(пиридин-4-илсульфонил)фенола, следуя процедуре, описанной на стадии 1 примера 9.

Выход: 1,4 г (95%); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 7,53-7,55 (д, $J=8,04$ Гц, 1H), 7,66-7,67 (м, 1H), 7,91-7,93 (м, 2H), 8,05-8,07 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 8,90-8,92 (м, 2H), 12,03 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 279,2 (M-H) $^+$.

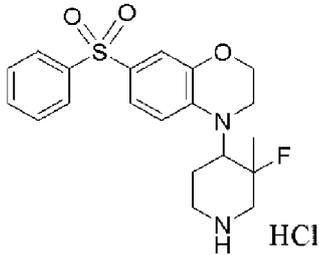
Рацемический-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя экспериментальным процедурам, описанным в промежуточных соединениях 4-6, с некоторыми некритическими вариациями с использованием 2-нитро-5-(пиридин-4-сульфонил)фенола (полученного на вышеуказанной стадии) и соответствующих промежуточных соединений.

Масса (m/z): 378,4 (M+H)⁺.

Пример 11:

7-Фенилсульфонил-4-(3-фтор-3-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид (Первый элюируемый изомер)

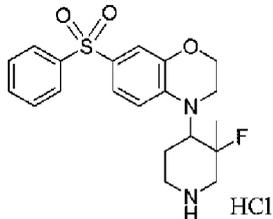


Этот пример получали, следуя экспериментальным процедурам, описанным в промежуточном соединении 6, с некоторыми некритическими вариациями с использованием соответствующих промежуточных соединений.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,46-1,52 (д, J=24,5 Гц, 3H), 2,02-2,05 (м, 2H), 3,07-3,08 (м, 1H), 3,29-3,31 (м, 2H), 3,39-3,47 (м, 3H), 4,12-4,18 (м, 2H), 4,39-4,45 (м, 1H), 7,07-7,09 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J=1,81 Гц, 1H), 7,30-7,33 (дд, J=1,5, 8,7 Гц, 1H), 7,54-7,63 (м, 3H), 7,85-7,87 (д, J=7,49 Гц, 2H), 8,97 (уш.с, 1H), 9,63 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 391,3 (M+H)⁺; ВЭЖХ (% чистоты): 99,79.

Пример 12:

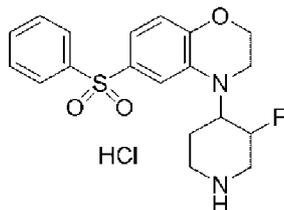
7-Фенилсульфонил-4-(3-фтор-3-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид (Второй элюируемый изомер)



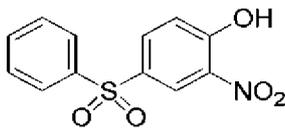
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,26-1,32 (д, J=22,3 Гц, 3H), 1,76-1,79 (м, 1H), 2,17-2,26 (м, 1H), 3,05-3,10 (м, 1H), 3,32-3,49 (м, 5H), 4,08-4,20 (м, 2H), 4,29-4,39 (м, 1H), 7,12-7,15 (с, 2H), 7,31-7,33 (дд, J=1,53, 8,67 Гц, 1H), 7,54-7,64 (м, 3H), 7,87-7,89 (д, J=7,44 Гц, 2H), 8,66 (уш.с, 1H), 9,53 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 391,3 (M+H)⁺; ВЭЖХ (% чистоты): 99,07.

Пример 13:

Рацемический-6-фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид



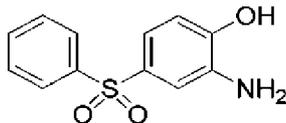
Стадия-1: 4-Фенилсульфонил-2-нитрофенол



AlCl_3 (7,2 г, 0,53 моль) добавляли к 2-нитрофенолу (5 г, 0,035 моль) при комнатной температуре при механическом перемешивании, выдерживали в течение ~15 минут с последующим добавлением бензолсульфонилхлорида (7,6 г, 0,043 моль). Реакционную смесь нагревали до 140°C и выдерживали в течение 3 ч с получением густого темного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли к холодной воде (250 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали на ротаторном испарителе с получением сырой массы, которую очищали колоночной хроматографией, используя этилацетат:н-гексан (20:80), с получением 4-фенилсульфонил-2-нитрофенола.

Выход: 4,3 г (43%); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 7,28-7,30 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,59-7,63 (м, 2H), 7,67-7,71 (м, 1H), 7,95-7,97 (д, $J=8,81$ Гц, 2H), 8,02-8,04 (дд, $J=2,18, 8,95$ Гц, 1H), 8,40-8,41 (д, $J=2,14$ Гц, 1H).

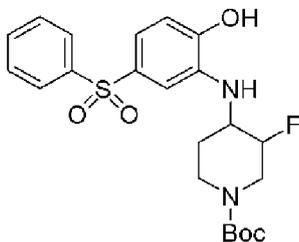
Стадия-2: 2-Амино-4-фенилсульфонилфенол



Указанное в заголовке соединение синтезировали из 4-фенилсульфонил-2-нитрофенола в соответствии с процедурой, описанной в промежуточном соединении 3.

Выход: 3,4 г (89%); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 5,03 (уш.с, 2H), 6,74-6,76 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,98-7,00 (дд, $J=2,12, 8,16$ Гц, 1H), 7,07-7,08 (д, $J=2,08$ Гц, 1H), 7,54-7,63 (м, 3H), 7,79-7,81 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 10,2 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 248,4 (M-H) $^+$.

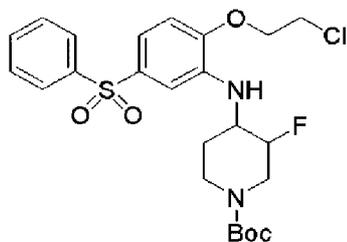
Стадия-3: *трет*-Бутил 4-(5-фенилсульфонил-2-гидроксифениламино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение синтезировали из 2-амино-4-фенилсульфонилфенола в соответствии с процедурой, описанной в промежуточном соединении 4. Это соединение выделяли в виде диастереомерной смеси.

Выход: 2,4 г (85%); Масса (m/z): 449,1 (M-H) $^+$.

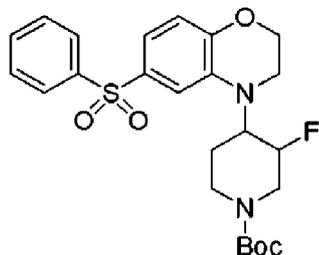
Стадия-4: *трет*-Бутил 4-[5-фенилсульфонил-2-(2-хлорэтокси)фениламино]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение синтезировали из *tert*-бутил 4-(5-фенилсульфонил-2-гидроксифениламино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата, следуя процедуре, описанной в промежуточном соединении 5. Это соединение выделяли в виде диастереомерной смеси.

Выход: 1,87 г (68%); ВЭЖХ (40,3%, 53,7%); Масса (m/z): 513,2 (M+H)⁺.

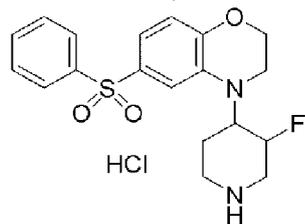
Стадия-5: *tert*-Бутил 4-(6-фенилсульфонил-3,4-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение синтезировали из *tert*-бутил 4-[5-фенилсульфонил-2-(2-хлорэтоксифениламино)]-3-фторпиперидин-1-карбоксилата, следуя процедуре, описанной в промежуточном соединении 6. Это соединение выделяли в виде диастереомерной смеси.

Выход: 0,39 г (23%); ВЭЖХ (40,3%, 53,7%); Масса (m/z): 477,2 (M+H)⁺.

Стадия-6: *Рацемический*-6-фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение получали из *tert*-бутил 4-(6-фенилсульфонил-3,4-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата следуя процедуре, описанной в примере 1. Это соединение выделяли в виде диастереомерной смеси.

Выход: 0,62 г (87%); ВЭЖХ (47,08%, 47,30%); Масса (m/z): 377,2 (M+H)⁺.

Примеры с 14 по 17: Примеры с 14 по 17 получали хиральным разделением гидрохлорида 6-фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина (пример 13) в форме свободного основания с использованием метода, приведенного ниже.

Метод: Колонка: 250 × 4,6 мм, 5 мкм, CHIRALPAK IC; Подвижная фаза: 0,1%

диэтиламина в метаноле; Скорость потока: 1 мл/мин; Температура: 25°C; Длина волны: 243 нМ.

Пример 14:

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин (Пик I)

Хиральная ВЭЖХ 93,5%, (Т_{уд}: 5,2 мин), Масса (m/z): 377,1 (M+H)⁺.

Пример 15:

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин (Пик II)

Хиральная ВЭЖХ 98,1%, (Т_{уд}: 5,9 мин), Масса (m/z): 377,5 (M+H)⁺.

Пример 16:

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин (Пик III)

Хиральная ВЭЖХ 96,50%, (Т_{уд}: 8,1 мин), Масса (m/z): 377,1 (M+H)⁺.

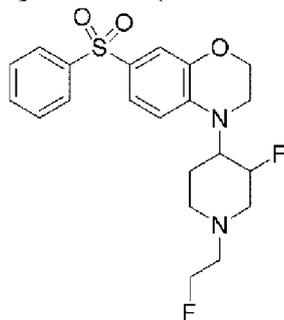
Пример 17:

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин (Пик IV)

Хиральная ВЭЖХ 98,1%, (Т_{уд}: 15,1 мин), Масса (m/z): 377,0 (M+H)⁺.

Пример 18:

7-Фенилсульфонил-4-[3-фтор-1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил]-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин (Пик III)



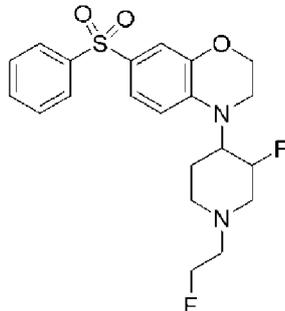
Cs₂CO₃ (0,097 г, 0,0003 моль) добавляли к перемешиваемому раствору гидрохлорида 7-фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (0,04 г, 0,00009 моль, пример 1) и 1-бром-2-фторэтана (0,037 г, 0,0003 моль) в ацетонитриле (5 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 8 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на ротонном испарителе с получением сырой массы, которую очищали колоночной хроматографией, используя этилацетат:метанол (2:98), с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,028 г (70%), ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,26-1,32 (д, J=22,3 Гц, 3H), 1,76-1,79 (м, 1H), 2,17-2,26 (м, 1H), 3,05-3,10 (м, 1H), 3,32-3,49 (м, 5H), 4,08-4,20 (м, 2H), 4,29-4,39 (м, 1H), 7,12-7,15 (м, 2H), 7,31-7,33 (дд, J=1,53, 8,67 Гц, 1H), 7,54-7,64 (м,

3H), 7,87-7,89 (д, J=7,44 Гц, 2H), 8,66 (уш.с, 1H), 9,53 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 423,1 (M+H)⁺; ВЭЖХ (% чистоты): 99,07.

Пример 19:

7-Фенилсульфонил-4-[3-фтор-1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил]-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин (Пик IV)



Указанное в заголовке соединение синтезировали из гидрохлорида 7-фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина (пример 4), следуя процедуре, описанной в примере 18.

Выход: 0,031 г (75%); ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 1,62-1,68 (м, 1H), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,78-2,86 (м, 2H), 3,16-3,18 (м, 1H), 3,30-3,33 (м, 1H), 3,45-3,48 (м, 2H), 3,59-3,63 (м, 1H), 3,64-3,69 (м, 1H), 4,14-4,17 (м, 2H), 4,53-4,57 (м, 1H), 4,65-4,69 (м, 1H), 4,82-4,94 (д, J=49,35 Гц, 1H), 6,56-6,58 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,29-7,30 (м, 1H), 7,11-7,52 (м, 4H), 7,89-7,91 (д, J=7,27 Гц, 2H); Масса (m/z): 423,4 (M+H)⁺; ВЭЖХ (% чистоты): 98,71.

Пример 20:

Определение K_{св} для рецептора 5-HT₆:

Для анализа на основе клеток использовали стабильную клеточную линию СНО, экспрессирующую рекомбинантный человеческий рецептор 5-HT₆ и репортерную систему рCRE-Luc. Анализ предлагает нерадиоактивный подход для определения связывания соединения с GPCR. В этом специфическом анализе измеряется уровень внутриклеточного циклического АМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки содержат репортерный ген люциферазы под контролем элемента ответа цАМФ. Вышеуказанные клетки высевали в белые 96-луночные планшеты с прозрачным дном при плотности 5 × 10⁴ клеток/лунка, используя среду Ham's F12, содержащую 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС), и инкубировали в течение ночи при 37°C и 5% CO₂ с последующим сывороточным голоданием в течение 18-20 часов. Увеличивающиеся концентрации испытуемых соединений добавляли вместе с 10 мкМ серотонина в Opti-MEM к клеткам. Инкубацию продолжали при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение 4 часов. Через 4 часа клетки лизировали, используя буфер для лизиса, и в каждую лунку добавляли буфер для анализа люциферазы, и число импульсов в секунду регистрировали, используя люминесцентный счетчик. Из полученного числа импульсов в секунду (имп/с) рассчитывали процент связывания для каждой лунки, принимая 10 мкМ 5-НТ в качестве 100%-ного связывания и носитель в качестве 0%-ного связывания. Значения связывания в процентах наносили на

график в зависимости от концентраций соединений, и данные анализировали с использованием нелинейной итерационной компьютерной программы для проведения кривых по точкам программного обеспечения Graph pad Prism 4. Значения $K_{св}$ рассчитывали, используя концентрацию агониста, использованного в анализе.

Ссылки:

Br. J. Pharmacol. 2006, 148, 1133-1143.

Mol. Brain Res. 2001, 90, 110-117.

Определение связывания 5-HT_{2A}:

Мембранный препарат из рекомбинантной клеточной линии 5-HT_{2A} человека (кат. № ES-313-M400UA) и радиолиганд Гидрохлорид Кетансерина, [этилен-³H]-(R-41468) (кат. № NET791250UC) приобретали у Perkin Elmer. Все другие реагенты, использованные при приготовлении буфера, приобретали у Sigma. Конечная концентрация лиганда составляла 1,75 нМ; неспецифическая детерминанта представляла собой 1-NP [10 мкМ] и мембранный белок 5-HT_{2A} (5 мкг/лунка). 1-NP использовали в качестве положительного контроля. Реакции проводили в 67 мМ Трис с pH 7,6, содержащем 0,5 мМ буфера ЭДТА, в течение 60 минут при 25°C. Реакцию останавливали быстрой фильтрацией, после чего шесть раз промывали связывающей смесью, используя 96-луночный планшет для сбора (Millipore кат. № MSFBNXB50), предварительно покрытый 0,33% полиэтиленмином. Планшет высушивали, и связанную радиоактивность, собранную на фильтрах, определяли сцинтилляционными измерениями с использованием MicroBeta TriLux. Связывание с радиолигандом в присутствии немеченого соединения выражали в процентах от общего связывания и наносили на график в зависимости от логарифмической концентрации соединения. Значения $K_{и}$ определяли с использованием нелинейной итерационной компьютерной программы для проведения кривых по точкам программного обеспечения Graph pad Prism 4.

Ссылка:

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993, 265, 1272-1279.

Таблица 1: Данные in-vitro

№ Примера	5-HT₆ K_{св} (нМ)	5-HT_{2A} K_и (нМ)
1	0,04	130,4
2	0,4	261,6
3	0,09	112,6
4	0,4	3934
7	<0,1	19,73
8	18,96	803,6
15	1,25	1660
17	1,79	907
Сравнительный пример	0,1	9,02

Вывод:

Приведенные выше данные ясно показывают, что соединения по настоящему изобретению демонстрируют высокую селективность по отношению к рецептору 5-НТ2А по сравнению со сравнительным примером из US7378415.

Сравнительный пример:**7-фенилсульфонил-4-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин.**

Сравнительный пример синтезирован в соответствии с процедурой из US7378415.

Пример 21:**Фармакокинетическое исследование на грызунах**

Самцов крыс линии Вистар (260±50 г) использовали в качестве экспериментальных животных. Животных содержали по отдельности в клетке из полипропилена. За два дня до исследования самцов крыс линии Вистар анестезировали изофлураном для хирургического размещения катетера в яремной вене. Крыс случайным образом разделяли для перорального (3 мг/кг) и внутривенного (1 мг/кг) введения доз (n=3/группа), и они воздерживались от приема пищи в течение ночи перед пероральным введением (*n.o.*). Однако крысам, распределенным для внутривенного введения доз, пищу и воду давали сколько угодно.

В заранее определенный момент времени кровь собирали через яремную вену и компенсировали эквивалентным объемом физиологического раствора. Собранную кровь переносили в подписанную пробирку Эппендорфа, содержащую 10 мкл гепарина в качестве антикоагулянта. Обычно образцы крови собирали в следующие моменты времени: 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Кровь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 минут. Плазму отделяли и хранили замороженной при -80°C до анализа. Концентрации испытуемых соединений количественно определяли в плазме с помощью специфицированного метода ЖХ-МС/МС с использованием подходящей методики экстракции. Испытуемые соединения определяли количественно в диапазоне калибровки около 1-1000 нг/мл в плазме. Исследуемые образцы анализировали с использованием калибровочных образцов в партии и образцов контроля качества, распределенных по партии.

Фармакокинетические параметры C_{\max} , AUC_t , $T_{1/2}$, клиренс и биодоступность (F) рассчитывали посредством некомпартментной модели с использованием стандартной некомпартментной модели, используя программного пакета версии Phoenix WinNonlin 6.2 или 6.4.

Таблица 2: Фармакокинетический профиль

№ Примера	ПВ	C_{\max} (нг/мл)	AUC_{0-t} (нг·ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)	Клиренс (мл/мин/кг)	F (%)
1	перорально (зондовое питание)	84±14	1004±15	5,6±0,9	-	81±1
	внутривенно	-	412 ± 37	4,5±0,1	40±3	

	(болус)					
--	---------	--	--	--	--	--

Пример 22:**Исследование проникновения в мозг грызуна**

Самцов крыс линии Вистар (260±40 г) использовали в качестве экспериментальных животных. Трех животных размещали в каждой клетке. Животным давали сколько угодно воду и еду на протяжении всего эксперимента и поддерживали 12-часовой цикл свет/темнота.

Проникновение в мозг определяли дискретным способом у крыс. За день до введения дозы самцам крыс линии Вистар давали акклиматизироваться и случайным образом распределяли по группам в соответствии с их весом. В каждый момент времени (0,50, 1 и 2 часа) использовали n=3 животных.

Из испытуемых соединений подходящим образом предварительно получали лекарственную форму и вводили перорально в дозе (в пересчете на свободное основание) 3 мг/кг. Образцы крови собирали с помощью сердечной пункции путем использования изофлурановой анестезии. Животных умерщвляли для сбора тканей головного мозга. Плазму отделяли, и образцы мозга гомогенизировали и хранили замороженными при -20°C до анализа. Концентрации испытуемых соединений в плазме и мозге определяли методом ЖХ-МС/МС.

Испытуемые соединения количественно определяли в плазме и гомогенате мозга с помощью специфицированного метода ЖХ-МС/МС, используя подходящую методику экстракции. Испытуемые соединения определяли количественно в диапазоне калибровки 1-1000 нг/мл в плазме и гомогенате мозга. Исследуемые образцы анализировали с использованием калибровочных образцов в партии и образцов контроля качества, распределенных по партии. Рассчитывали соотношения содержания в головном мозге-плазме (C_M/C_{II}).

Таблица 3: Данные о проникновении в головной мозг и кровь

№ Примера	Проникновение в мозг крысы при однократном введении (C_M/C_{II}) в дозе 3 мг/кг, <i>n.o.</i>
1	0,78±0,20

Пример 23:**Модель задачи распознавания объектов**

Свойства соединений по настоящему изобретению, улучшающие когнитивную способность, оценивали с использованием животной модели когнитивной способности, то есть задачи распознавания объектов.

Самцов крыс линии Вистар (~230-280 г) использовали в качестве экспериментальных животных. Четырех животных размещали в каждой клетке. Животных содержали на 20% пищевой депривации в течение одного дня до эксперимента и давали воду сколько угодно на протяжении всего эксперимента, и поддерживали 12-часовой цикл свет/темнота. Крыс приучали к индивидуальным аренам в течение 20 часов

в отсутствие каких-либо объектов.

Одна группа из 12 крыс получала носитель (1 мл/кг) перорально, а другая группа животных получала соединение формулы (I) перорально за 30 минут до испытания на узнавание знакомого объекта (T1) и выбор (T2).

Эксперимент проводили на открытом поле размером $50 \times 50 \times 50$ см, выполненном из акрилового полимера. Во время фазы ознакомления (T1) крыс помещали по отдельности на открытое поле на 3 минуты, на котором два одинаковых объекта (пластиковые бутылки, высотой 12,5 см \times диаметром 5,5 см), покрытые только желтой маскировочной лентой (a1 и a2), располагались в двух смежных углах (10 см от стен). После 24-часового испытания (T1) тех же крыс помещали на ту же арену, на которую их помещали в испытании T1. Во время фазы выбора (T2) крысам позволяли изучить открытое поле в течение 3 минут в присутствии одного знакомого объекта (a3) и одного нового объекта (b) (стеклянная бутылка янтарного цвета, высотой 12 см и диаметром 5 см). Во время испытаний T1 и T2 изучения каждого объекта (определяемые как обнюхивание, облизывание, жевание или движение вибриссы при направлении носа в сторону объекта на расстоянии менее чем 1 см), регистрировали отдельно с помощью секундомера.

T1 представляет собой общее время, потраченное на изучение знакомых объектов (a1+a2).

T2 представляет собой общее время, потраченное на изучение знакомого объекта и нового объекта (a3+b).

Ссылка:

Behavioural Brain Research, 1988, 31, 47-59.

Таблица 4: Данные задачи распознавания объектов

№ Примера	Доза мг/кг, <i>п.о.</i>	Среднее время на изучение \pm стандартная ошибка среднего (сек)		Вывод
		Знакомый объект	Новый объект	
1	0,1	7,03 \pm 1,1	12,16 \pm 0,72	Активно

Пример 24:

Неклиническая токсикология

Безопасность примера 1 настоящего изобретения и сравнительного примера из US 7378415 оценивали в исследовании токсичности многократного применения на крысах.

Самок крыс использовали в качестве экспериментальных животных для оценки профиля токсичности примера 1 настоящего изобретения и сравнительного примера из US 7378415.

Во время исследования самкам крыс вводили дозу в течение минимум 4 дней. Оценку токсичности проводили по смертности, клиническим наблюдениям, изменению

массы тела, потреблению корма, клинической и анатомической патологии. Системные воздействия также оценивали для обоих соединений. Все количественные переменные сравнивают с контрольной группой с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим применением апостериорного критерия Даннетта на программном обеспечении GraphPad Prism, версия 4, 2003.

Таблица 5: Данные о токсичности для крыс

№ п/п	Соединение	Максимально переносимая доза	Данные исследования	Токсичность при многократном (4/7-дней) введении дозы (NOAEL, мг/кг)	$C_{\text{макс}}$	AUC
1	Пример 1	≥ 300 мг/кг	Отсутствие смертельных случаев до самой высокой испытанной дозы 300 мг/кг	Токсичность при 4-дневном повторном введении - NOAEL 300 мг/кг	2420 нг/мл	38100 нг [*] ч/мл
2	Сравнительный пример из US7378415	30 мг/кг	Смертность при ≥ 100 мг/кг на 2-й день введения дозы	Токсичность при 7-дневном повторном введении - NOAEL 30 мг/кг	280 нг/мл	4050 нг [*] ч/мл

Результаты:

Среди доклинически испытанных соединений пример 1 неожиданно продемонстрировал превосходный профиль безопасности по сравнению со сравнительным примером из US7378415. В исследовании, где вводили дозу примера 1, не наблюдалось смертельных случаев при дозах до 300 мг/кг и содержании вещества в плазме, достигающего вплоть до 38100 нг^{*}ч/мл (AUC). Напротив, в исследовании, где оценивали сравнительный пример из US 7378415, смертельные случаи наблюдались при дозах >100 мг/кг на второй день введения дозы, и отмечалось, что концентрации в плазме составляли всего 4050 нг^{*}ч/мл (AUC).

Пример 25:

Оценка модуляции ацетилхолина в вентральном гиппокампе самцов крыс линии Вистар

Экспериментальная процедура:

Четырем группам самцов крыс линии Вистар (масса тела 240-300 г) стереотаксикально имплантировали направляющую канюлю для микродиализа в вентральном гиппокампе (AP: -5,2 мм, ML: + 5,0 мм, DV: -3,8 мм) под изофлурановой анестезией. Координаты брали в соответствии с атласом мозга крысы (Paxinos и Watson 2004) с контрольными точками, взятыми от брегмы и вертикально от черепа. Крысам давали возможность самостоятельно восстановиться в течение четырех-пяти дней в круглодонной камере из оргстекла со свободным доступом к корму и воде.

После хирургического восстановления в течение 4-5 дней самцов крыс линии Вистар подключали к двухканальному жидкостному вертлюгу с двойной кварцевой футеровкой (Instech, Великобритания) на уравнивающем плече рычага, обеспечивающему животным неограниченные движения. За шестнадцать часов до начала исследования предварительно уравновешенный зонд для микродиализа (диализная мембрана 4 мм) вводили в вентральный гиппокамп через направляющую канюлю. В день исследования через зонд осуществляли перфузию искусственной спинномозговой жидкости (исМЖ; NaCl 147 мМ, KCl 3 мМ, MgCl₂ 1 мМ, CaCl₂·2H₂O 1,3 мМ, NaH₂PO₄ 2H₂O 0,2 мМ и Na₂HPO₄ 7H₂O 1 мМ, pH 7,2) при скорости потока 1,5 мкл/мин, и выдерживали период стабилизации 2 часа. Пять базовых образцов отбирали с 20-минутными интервалами до лечения примером 1 (10 мг/кг, *n.o.*) или носителем.

Для двух групп самцов крыс линии Вистар вводили донепезил (1 мг/кг, *n.k.*) через 30 мин после введения примера 1, а для другой группы крыс комбинацию донепезила (1 мг/кг, *n.k.*) + мемантина (1 мг/кг, *n.k.*) вводили через 30 мин после введения примера 1. Образцы диализата собирали в течение дополнительного 4-часового периода времени после лечения примером 1. Диализаты хранили при -50°C до анализа.

Количественное определение ацетилхолина

Ацетилхолин в диализате количественно определяли методом ЖХ-МС/МС в диапазоне калибровки 0,099 нмоль/л-70,171 нмоль/л.

Статистический анализ

Все данные микродиализа для ацетилхолина представляли в виде процентного изменения от средних исходных концентраций в диализате, при этом 100% определяли как среднее из пяти значений до введения дозы. Процентное изменение уровней ацетилхолина сравнивали с применением донепезила в монотерапии и комбинации донепезила или мемантина с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (время и лечение) с последующим применением апостериорного критерия Бонферрони. Рассчитывали значения площади под кривой (AUC) для процентного изменения уровней ацетилхолина, и статистическую значимость между средним значением AUC сравнивали с лечением донепезилом в монотерапии или комбинацией донепезила и мемантина, используя однофакторный дисперсионный анализ с последующим применением критерия Даннетта. Статистическую значимость рассматривали при значении *p* менее 0,05. Неправильное размещение зонда считалось критерием отклонения данных от животного.

Ссылка: Paxinos G. and Watson C. (2004) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.

Результаты:

(I) Лечение донепезилом (1 мг/кг, *n.k.*) приводило к повышению уровней ацетилхолина в гиппокампе и достигало максимума в $888 \pm 85\%$ от исходных уровней. Пример 1 (10 мг/кг, *n.o.*) в сочетании с донепезилом (1 мг/кг, *n.k.*) приводил к значительному увеличению уровней ацетилхолина, а пиковые уровни достигали до $1445 \pm 247\%$ от уровней до введения дозы (фигура 1a).

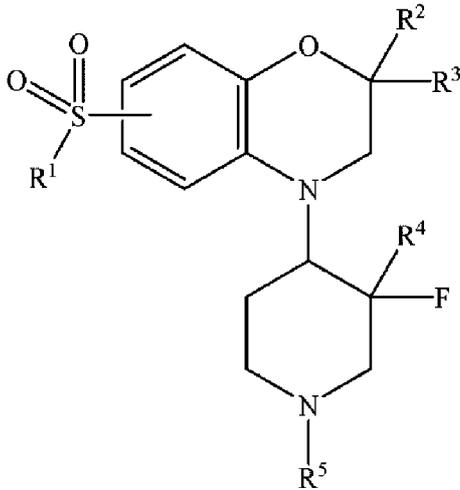
Средние значения площади под кривой (AUC), рассчитанные после лечения комбинацией примера 1 (10 мг/кг, *n.o.*) и донепезила, были значительно выше по сравнению с лечением донепезилом в монотерапии (1 мг/кг, *n.k.*) (фигура 1b).

(II) Лечение комбинацией донепезила (1 мг/кг, *n.k.*) и мемантина (1 мг/кг, *n.k.*) приводило к повышению уровней ацетилхолина в гиппокампе до максимума в $1170 \pm 270\%$ от исходных уровней. Пример 1 (10 мг/кг, *n.o.*) в комбинации с донепезилом (1 мг/кг, *n.k.*) и мемантином (1 мг/кг, *n.k.*) приводил к значительному повышению уровней ацетилхолина, а пиковые уровни достигали до $2822 \pm 415\%$ от уровней до введения дозы (фигура 2a).

Средние значения площади под кривой (AUC), рассчитанные после лечения примером 1 (10 мг/кг, *n.o.*), донепезилом (1 мг/кг, *n.k.*) и мемантином (1 мг/кг, *n.k.*), были значительно выше по сравнению с лечением комбинацией донепезила (1 мг/кг, *n.k.*) и мемантина (1 мг/кг, *n.k.*) (фигура 2b).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фторпиперидиновое соединение формулы (I),



(I)

в которой:

R^1 представляет собой фенил или пиридил; где фенил или пиридил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C_{1-6}) -алкила или галоген (C_{1-6}) -алкила;

R^2 представляет собой водород или (C_{1-6}) -алкил;

R^3 представляет собой водород или (C_{1-6}) -алкил; или R^2 и R^3 могут объединяться вместе с образованием (C_{3-6}) -циклоалкила;

R^4 представляет собой водород, (C_{1-6}) -алкил или галоген (C_{1-6}) -алкил;

R^5 представляет собой водород, (C_{1-6}) -алкил, галоген (C_{1-6}) -алкил или $-(CH_2)_{0-3}$ - (C_{3-6}) -циклоалкил;

или его стереоизомер или изотопная форма, или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, причем соединение выбрано из группы, состоящей из

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина;

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина;

4-(3-Фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-2-сульфонил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина;

4-(3-Фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина;

7-Фенилсульфонил-4-(3-фтор-3-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина;

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина;

и

7-Фенилсульфонил-4-[3-фтор-1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил]-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазина;

или их стереоизомера или изотопной формы, или фармацевтически приемлемой соли.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором соединение выбрано из группы, состоящей из

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик Ш);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик I);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик II);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик IV);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик I);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик II);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик III);

7-(3-Фторфенилсульфонил)-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Пик IV);

Рацемического-4-(3-Фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-2-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида;

Рацемического-4-(3-Фторпиперидин-4-ил)-7-(пиридин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида;

7-Фенилсульфонил-4-(3-фтор-3-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Первый элюируемый изомер);

7-Фенилсульфонил-4-(3-фтор-3-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида (Второй элюируемый изомер);

Рацемического-6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина гидрохлорида;

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик I);

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик II);

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик III);

6-Фенилсульфонил-4-(3-фторпиперидин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик IV);

7-Фенилсульфонил-4-[3-фтор-1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил]-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик Ш); и

7-Фенилсульфонил-4-[3-фтор-1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил]-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазина (Пик IV).

4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

5. Фармацевтическая композиция по п.4 для применения в лечении когнитивного расстройства, опосредованного рецептором 5-гидрокситриптамина б, где указанное когнитивное расстройство выбрано из группы, состоящей из деменции при болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции при болезни Хантингтона, деменции, связанной с синдромом Дауна, деменции, связанной с синдромом Туретта, деменции, связанной с постменопаузой, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции при ВИЧ, деменции при болезни Крейтцфельдта-Якоба, персистирующей деменции, вызванной употреблением психоактивных веществ, деменции при болезни Пика, деменция при шизофрении, деменции при соматических заболеваниях и старческой деменции.

6. Способ лечения когнитивных расстройств, опосредованных рецептором 5-гидрокситриптамина б, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-3.

7. Способ лечения когнитивных расстройств по п.6, в котором когнитивные расстройства выбраны из группы, состоящей из деменции при болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции при болезни Хантингтона, деменции, связанной с синдромом Дауна, деменции, связанной с синдромом Туретта, деменции, связанной с постменопаузой, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции при ВИЧ, деменции при болезни Крейтцфельдта-Якоба, персистирующей деменции, вызванной употреблением психоактивных веществ, деменции при болезни Пика, деменции при шизофрении, деменции при соматических заболеваниях и старческой деменции.

8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3 для применения в лечении когнитивных расстройств, выбранных из группы, состоящей из деменции при болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции при болезни Хантингтона, деменции, связанной с синдромом Дауна, деменции, связанной с синдромом Туретта, деменции, связанной с постменопаузой, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции при ВИЧ, деменции при болезни Крейтцфельдта-Якоба, персистирующей деменции, вызванной употреблением психоактивных веществ, деменции при болезни Пика, деменции при шизофрении, деменции при соматических заболеваниях и старческой деменции.

9. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-3 в изготовлении лекарственного средства для лечения когнитивных расстройств, выбранных из группы, состоящей из деменции при болезни Альцгеймера,

деменции при болезни Паркинсона, деменции при болезни Хантингтона, деменции, связанной с синдромом Дауна, деменции, связанной с синдромом Туретта, деменции, связанной с постменопаузой, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции при ВИЧ, деменции при болезни Крейтцфельдта-Якоба, персистирующей деменции, вызванной употреблением психоактивных веществ, деменции при болезни Пика, деменции при шизофрении, деменции при соматических заболеваниях и старческой деменции.

10. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3 для применения в антагонизме рецептора 5-гидрокситриптамина 6.

11. Комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-3 и ингибитор ацетилхолинэстеразы для применения в лечении когнитивных расстройств.

12. Комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-3, ингибитор ацетилхолинэстеразы и антагонист рецептора NMDA для применения в лечении когнитивных расстройств.

13. Комбинация по п.11 и 12, в которой ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из галантамина, ривастигмина, донепезила и такрина или их фармацевтически приемлемой соли.

14. Комбинация по п.12, в которой антагонист рецептора NMDA выбран из мемантина или его фармацевтически приемлемой соли.

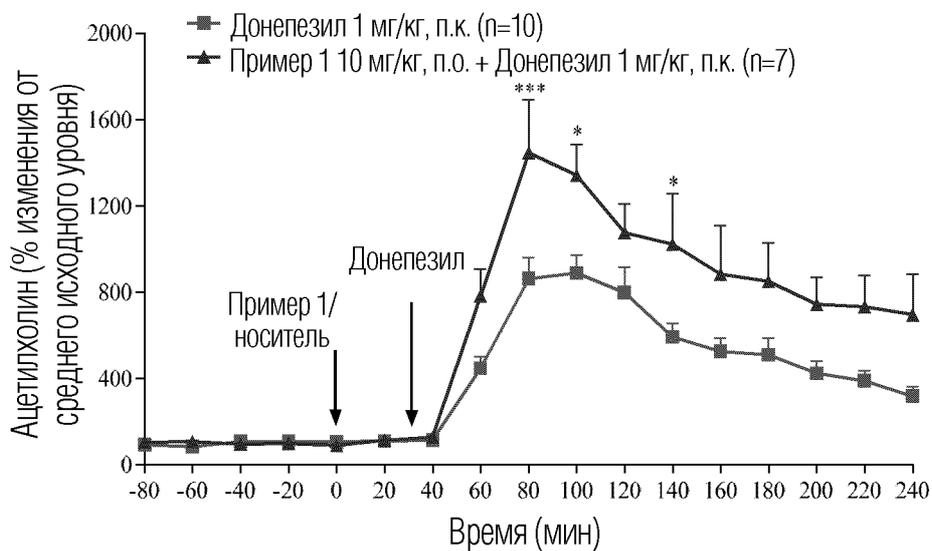
15. Комбинация по п.11 или 12, где когнитивное расстройство выбрано из группы, состоящей из деменции при болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции при болезни Хантингтона, деменции, связанной с синдромом Дауна, деменции, связанной с синдромом Туретта, деменции, связанной с постменопаузой, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции при ВИЧ, деменции при болезни Крейтцфельдта-Якоба, персистирующей деменции, вызванной употреблением психоактивных веществ, деменции при болезни Пика, деменции при шизофрении, деменции при соматических заболеваниях и старческой деменции.

По доверенности

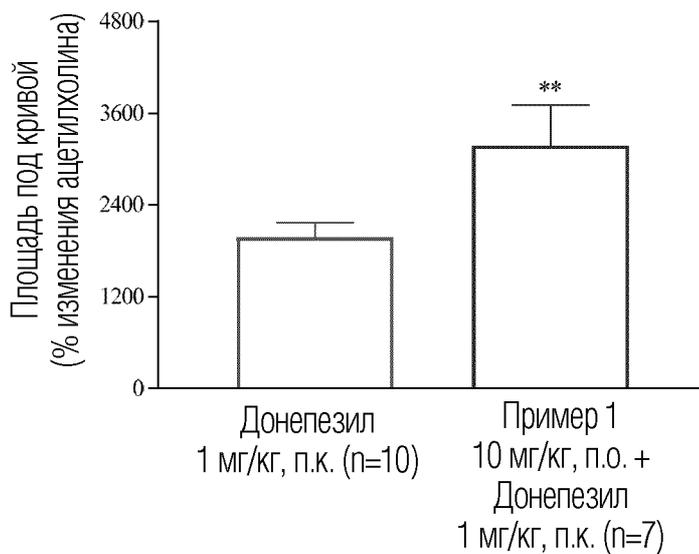
1/2

ФИГ. 1

(a)



(b)

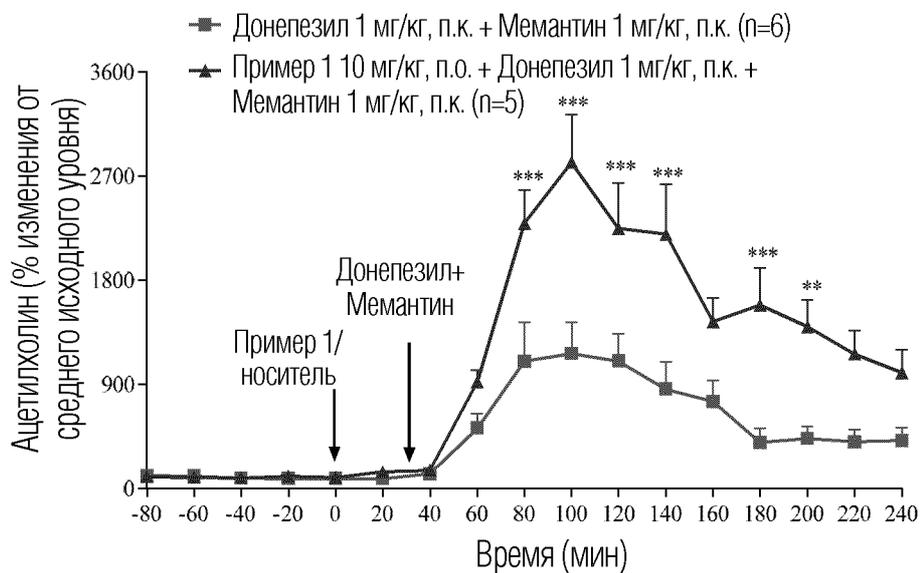


(a) Данные выражены как среднее±стандартная ошибка среднего. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с донепезилом в монотерапии (апостериорный критерий Бонферрони).

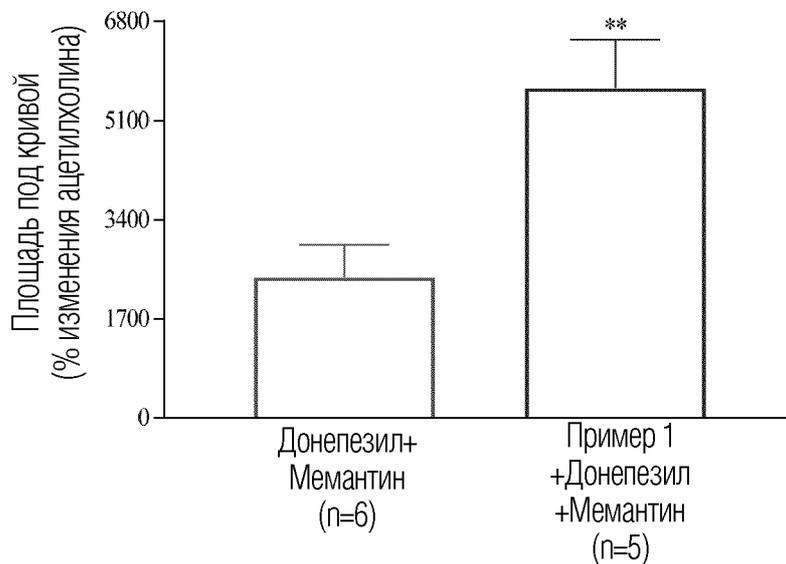
(b) Суммарное увеличение нейротрансмиттера выше исходного уровня, выраженное в процентах площади под кривой±стандартная ошибка среднего. ** $p < 0,01$ в сравнении с донепезилом в монотерапии (критерий Стьюдента для одной выборки).

ФИГ. 2

(a)



(b)



(a) Данные выражены как среднее±стандартная ошибка среднего. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с донепезилом и мемантином (апостериорный критерий Бонферрони).

(b) Суммарное увеличение нейротрансмиттера исходного уровня, выраженное в процентах площади под кривой±стандартная ошибка среднего. ** $p < 0,01$ по сравнению с донепезилом и мемантином (критерий Стьюдента для одной выборки).