

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090414** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.28

(22) Дата подачи заявки
2018.08.01

(51) Int. Cl. **C07D 405/04** (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **62/540,249**

(32) **2017.08.02**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/044854**

(87) **WO 2019/028165 2019.02.07**

(71) Заявитель:
**СУНОВИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНК.; ПиДжиАй ДРАГ ДИСКАВЕРИ
ЭлЭлСи (US)**

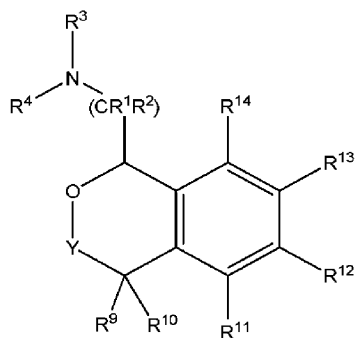
(72) Изобретатель:

**Бауэн Кэрри А., Берди Дуглас Ф.,
Хеффернан Мишель Л.Р., Херман
Ли В., Се Линхун (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны соединения формулы I



I.

а также фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Также описаны способы лечения неврологических или психиатрических заболеваний и расстройств у субъекта, нуждающегося в таковом.

202090414

A1

A1

202090414

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560866EA/032

СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, КТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Представлены соединения 1-аминометил-5-гетероарилизохромана и их фармацевтические композиции для лечения заболеваний и расстройств центральной нервной системы (ЦНС) (*например*, расстройств движения, эпилепсии, депрессии, биполярного расстройства, боли, шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства, психостимулирования, зависимости, социального расстройства, синдрома нарушения внимания с гиперактивностью, тревожного расстройства, аутизма, ухудшения познавательной способности или нейропсихиатрического симптома, такого как апатия, депрессия, тревога, ухудшение познавательной способности, психоз, агрессия, возбуждение, самоконтроль и нарушение сна при неврологических заболеваниях, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

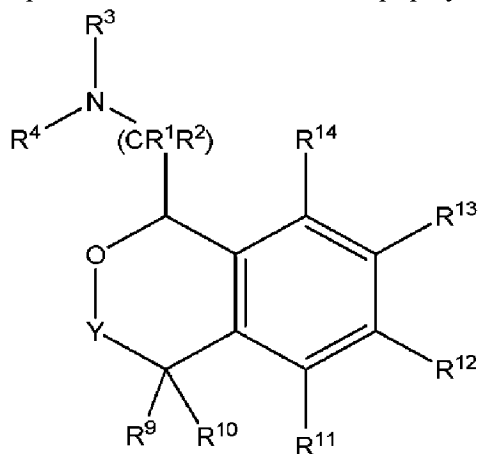
Заболевания и расстройства центральной нервной системы поражают широкий спектр населения и различной степенью тяжести. Неврологические и психиатрические заболевания и расстройства включают расстройство движения, эпилепсию, большую депрессию, шизофрению, биполярное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), паническое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), среди прочих. Эти заболевания и расстройства поражают мышление человека, настроение, поведение и социальные связи и могут значительно ухудшить повседневную жизнь. См. например, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (2000) ("DSM-IV-TR"); Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed., American Psychiatric Association (2013) ("DSM5"). Более того, нейропсихиатрические симптомы, такие как апатия, депрессия, тревога, ухудшение познавательной способности, психоз, агрессия, возбуждение, самоконтроль и нарушение сна в настоящее время признаны основными ухудшениями неврологических заболеваний и расстройств, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона.

Эпилепсия является неврологическим расстройством, отличающимся повторяющимися беспричинными судорогами (Blume et al., *Epilepsia*. 2001; 42:1212-1218). Эти приступы являются временными признаками и/или симптомами из-за аномальной, избыточной или синхронной нейронной активности в мозге (Fisher et al., *Epilepsia* 46 (4): 470-2). Эпилепсия не должна рассматриваться как отдельное заболевание, скорее как группа синдромов с крайне различными симптомами, все из которых включают эпизодическую аномальную активность в мозге. Она является одним из наиболее частых серьезных неврологических расстройств в Соединенных Штатах и часто требует длительного управления. Каждый год у 150000 людей в Соединенных Штатах впервые диагностируют эпилепсию, с совокупной продолжительностью жизни, приближающейся к 3% (Hauser et al., *Epilepsia*. 1991; 32:429-445; Begley et al., *Epilepsia*.

1994; 35:1230-1243). Пациенты с неконтролируемыми приступами испытывают значительную заболеваемость и смертность, а также сталкиваются с социальным клеймом и дискриминацией.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Представлены соединения формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

Y выбирают из прямой связи, $-C(R^5R^6)-$ и $-C(R^5R^6)C(R^7R^8)-$;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбирают из H и алифатического (C_1-C_8) углеводорода, где алифатический (C_1-C_8) углеводород необязательно замещен одним или более из галогена, гидроксила, (C_1-C_6) алкокси, амина, (C_1-C_6) алкиламино и ди (C_1-C_6) алкиламино;

или, взятые вместе, R^1 и R^2 могут образовывать (C_3-C_6) циклоалкил;

R^5 и R^6 независимо выбирают из H, галогена, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) галоалкила;

R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбирают из H, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галоалкила и (C_1-C_6) алкокси;

R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо выбирают из H, галогена, (C_1-C_8) гидрокарбила, циано, (C_1-C_6) галоалкила, аминокарбонила, (C_1-C_6) алкиламинокарбонила, ди (C_1-C_6) алкиламинокарбонила, (C_1-C_6) ацила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галоалкокси, гидрокси (C_1-C_6) алкила, карбокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, ацетокси, нитро, амина, (C_1-C_6) алкиламино, ди (C_1-C_6) алкиламино, аминосульфона, фенокси, бензилокси, бензила, арила, алкиларила, гетероарила и алкилгетероарила;

где один или более из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} является фенокси, бензилокси, бензилом, арилом, алкиларилом, гетероарилом или алкилгетероарилом;

где указанный фенокси, бензилокси, бензил, арил, алкиларил, гетероарил или алкилгетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, циано, (C_1-C_4) галоалкила, (C_1-C_4) алкокси, аминокарбонила, (C_1-C_6) алкиламинокарбонила, ди (C_1-C_6) алкиламинокарбонила, (C_1-C_4) ацила, (C_1-C_4) галоалкокси, гидрокси (C_1-C_4) алкила, карбокси, (C_1-C_4) алкоксикарбонила, ацетокси, нитро, амина, (C_1-C_4) алкиламино и ди (C_1-C_4) алкиламино.

В некоторых вариантах, представлены композиции, содержащие соединение, описанное здесь и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

В некоторых вариантах, представлены способы лечения неврологического или психиатрического расстройства у субъекта, включающие введение указанному субъекту эффективного количества соединения или композиции, описанных здесь.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

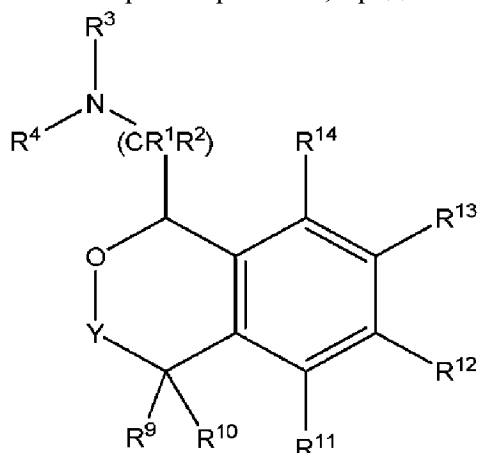
Публикации, патенты, заявки на патент и другие ссылки, процитированные в этой заявке, включены сюда посредством ссылки во всей их полноте для всех целей и в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, заявка на патент или другая ссылка была специально и индивидуально указана для включения в качестве ссылки во всей своей полноте для всех целей. Цитирование ссылки здесь не должно быть истолковано как признание того, что это предшествующий уровень техники для настоящего изобретения.

Несмотря на то, что существуют лекарства для некоторых аспектов этих заболеваний и расстройств, остается потребность в эффективном лечении различных неврологических и психиатрических заболеваний и расстройств. Например, хотя стабилизаторы настроения, такие как литий и вальпроат, антидепрессанты и антипсихотические лекарственные средства применяют для лечения расстройств настроения, необходимы более эффективные медикаменты. Современные антипсихотические средства могут быть успешными для лечения положительных симптомов шизофрении, но менее эффективны для отрицательных и когнитивных симптомов. Дополнительно, современные антидепрессанты обычно эффективны для части субъектов, страдающих от депрессии. Более того, несмотря на то, что поведенческие и психиатрические симптомы неврологического заболевания, такого как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, являются основными причинами для институционализации субъектов, существует несколько лекарственных средств для их лечения. Описанные здесь соединения отвечают этим потребностям.

Способы в соответствии с данным изобретением относятся к применению соединений и композиций, описанных здесь, для лечения неврологических и психиатрических заболеваний и расстройств или ухудшений. В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является депрессия, биполярное расстройство, боль, шизофрения, обсессивно-компульсивное расстройство, зависимость, социальное расстройство, синдром нарушения внимания с гиперактивностью, тревожное расстройство, расстройство движения, эпилепсия, аутизм, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или ухудшение познавательной способности. В одном варианте, расстройством является депрессия, в частности, резистентная к лечению депрессия (РЛД), основная клиническая депрессия (КД), униполярная депрессия, биполярная депрессия или депрессия, связанная с другим заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах, ухудшения при неврологических заболеваниях и расстройствах, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, включают нейропсихиатрические симптомы, такие

как апатия, депрессия, тревога, ухудшение познавательной способности, психоз, агрессия, возбуждение, расстройства самоконтроля и расстройства сна.

В некоторых вариантах, представлены соединения формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

Y выбирают из прямой связи, -C(R⁵R⁶)- и -C(R⁵R⁶)C(R⁷R⁸)-;

R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбирают из H и алифатического (C₁-C₈)углеводорода, где алифатический (C₁-C₈)углеводород необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, (C₁-C₆)алкокси, amino, (C₁-C₆)алкиламино и ди(C₁-C₆)алкиламино;

или, взятые вместе, R¹ и R² образуют (C₃-C₆)циклоалкил;

R⁵ и R⁶ независимо выбирают из H, галогена, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)галоалкила;

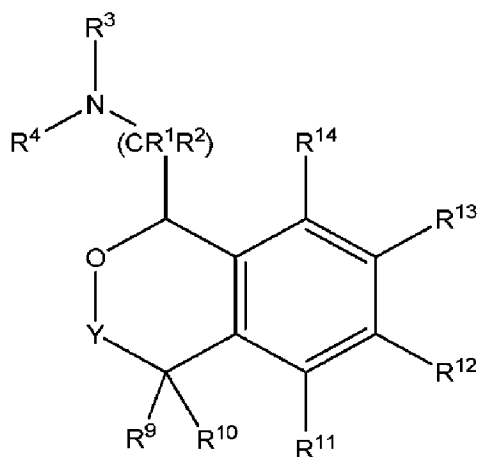
R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбирают из H, галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галоалкила и (C₁-C₆)алкокси;

R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ независимо выбирают из H, галогена, (C₁-C₈)гидрокарбила, циано, (C₁-C₆)галоалкила, аминокарбонила, (C₁-C₆)алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонила, (C₁-C₆)ацила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галоалкокси, гидрокси(C₁-C₆)алкила, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, ацетокси, нитро, amino, (C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, аминосульфила, фенокси, бензилокси, бензила, арила, алкиларила, гетероарила и алкилгетероарила;

где один или более из R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ является фенокси, бензилокси, бензилом, арилом, алкиларилом, гетероарилом или алкилгетероарилом;

где указанный фенокси, бензилокси, бензил, арил, алкиларил, гетероарил и алкилгетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, (C₁-C₄)алкила, циано, (C₁-C₄)галоалкила, (C₁-C₄)алкокси, аминокарбонила, (C₁-C₆)алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонила, (C₁-C₄)ацила, (C₁-C₄)галоалкокси, гидрокси(C₁-C₄)алкила, карбокси, (C₁-C₄)алкоксикарбонила, ацетокси, нитро, amino, (C₁-C₄)алкиламино и ди(C₁-C₄)алкиламино.

В некоторых вариантах, представлены соединения формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

Y выбирают из прямой связи, $-C(R^5R^6)-$ и $-C(R^5R^6)C(R^7R^8)-$;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбирают из H и алифатического (C_1-C_8) углеводорода, где алифатический (C_1-C_8) углеводород необязательно замещен одним или более из галогена, гидроксильной группы, (C_1-C_6) алкокси, амина, (C_1-C_6) алкиламино и ди (C_1-C_6) алкиламино;

или, взятые вместе, R^1 и R^2 могут образовывать (C_3-C_6) циклоалкил;

R^5 и R^6 независимо выбирают из H, галогена, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) галоалкила;

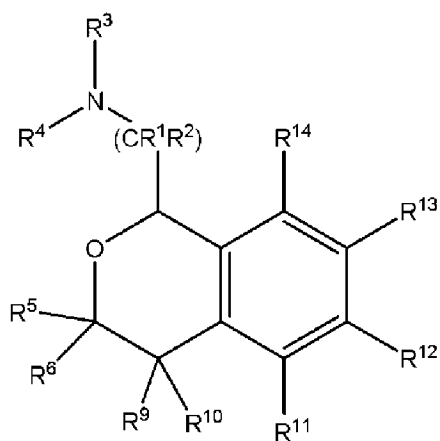
R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбирают из H, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галоалкила и (C_1-C_6) алкокси;

R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо выбирают из H, галогена, (C_1-C_8) гидрокарбила, циано, (C_1-C_6) галоалкила, аминокарбонила, (C_1-C_6) алкиламинокарбонила, ди (C_1-C_6) алкиламинокарбонила, (C_1-C_6) ацила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галоалкокси, гидроксильной группы (C_1-C_6) алкила, карбокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонила, ацетокси, нитро, амина, (C_1-C_6) алкиламино, ди (C_1-C_6) алкиламино, аминосульфонил, феноксильной группы, бензилокси, бензила, арила, алкиларила, гетероарила и алкилгетероарила;

где один или более из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} является феноксильной группой, бензилокси, бензилом, арилом, алкиларилом, гетероарилом или алкилгетероарилом;

где указанный феноксильная группа, бензилокси, бензил, арил, алкиларил, гетероарил или алкилгетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, циано, (C_1-C_4) галоалкила, (C_1-C_4) алкокси, аминокарбонила, (C_1-C_6) алкиламинокарбонила, ди (C_1-C_6) алкиламинокарбонила, (C_1-C_4) ацила, (C_1-C_4) галоалкокси, гидроксильной группы (C_1-C_4) алкила, карбокси, (C_1-C_4) алкоксикарбонила, ацетокси, нитро, амина, (C_1-C_4) алкиламино и ди (C_1-C_4) алкиламино.

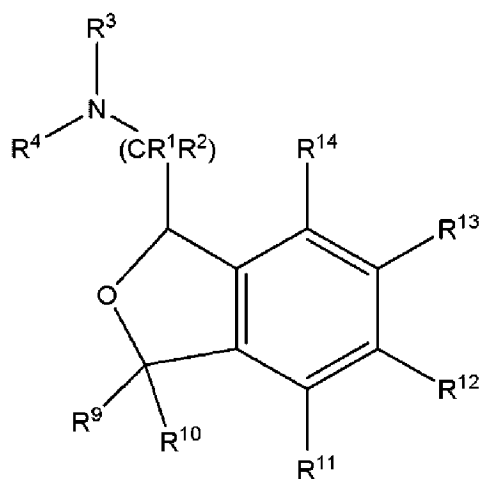
В некоторых вариантах, Y является $-C(R^5R^6)-$ и соединение имеет формулу II:



II.

В некоторых вариантах, Y является прямой связью, и соединение имеет формулу

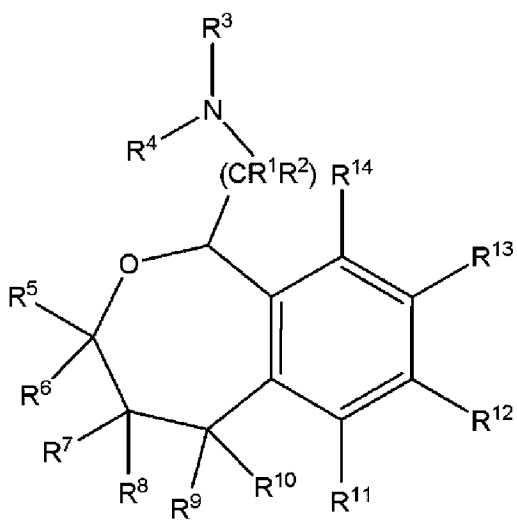
III:



III.

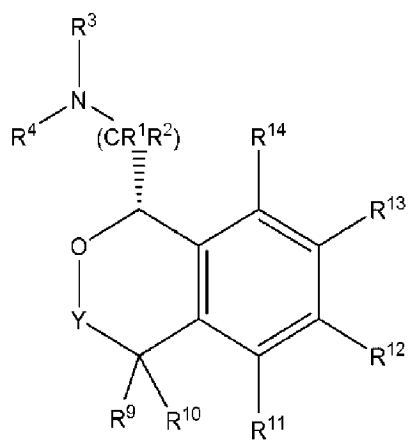
В некоторых вариантах, Y является $-C(R^5R^6)C(R^7R^8)-$ и соединение имеет формулу

IV:



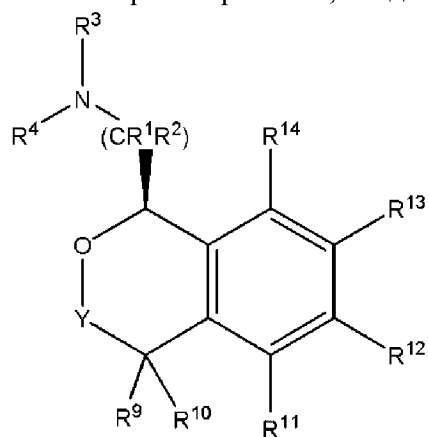
IV.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **Ia**:



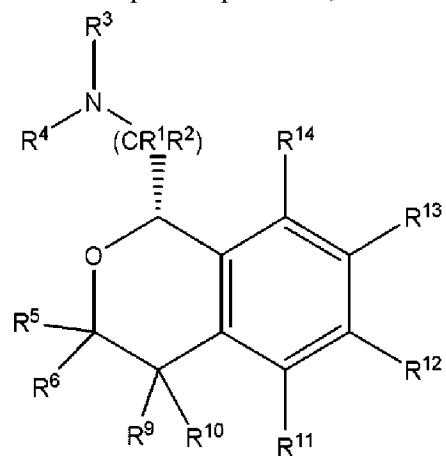
Ia.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **Ib**:



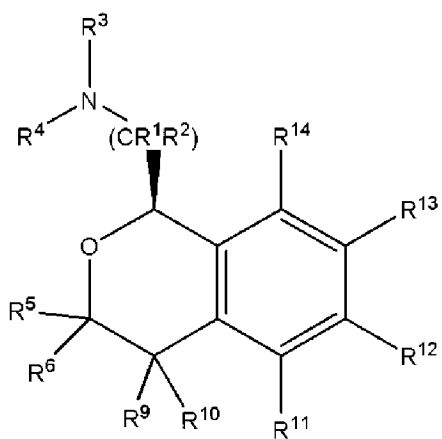
Ib.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIa**:



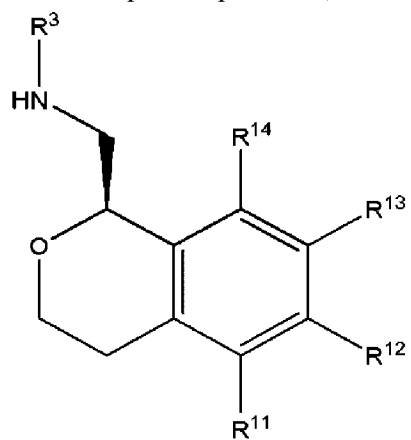
IIa.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIb**:



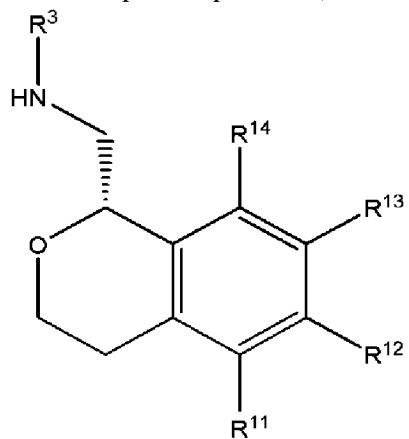
IIb.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIc**:



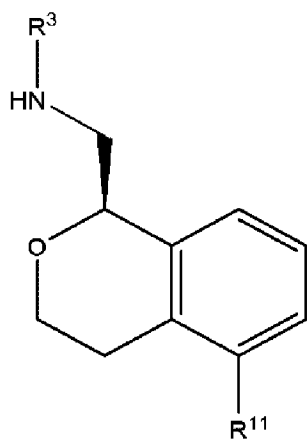
IIc.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IId**:



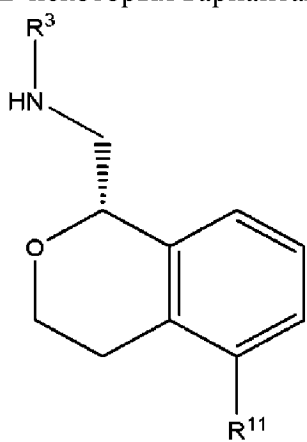
IId.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIf**:



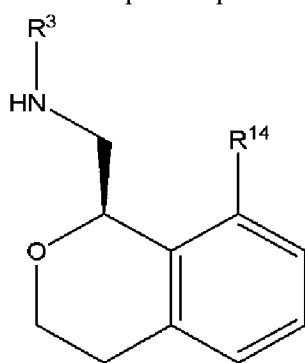
IIe.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIf**:



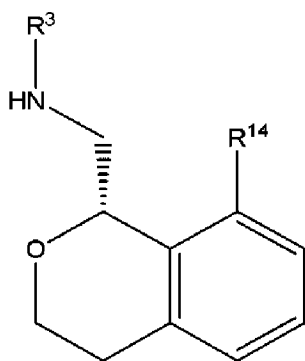
IIf.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIg**:



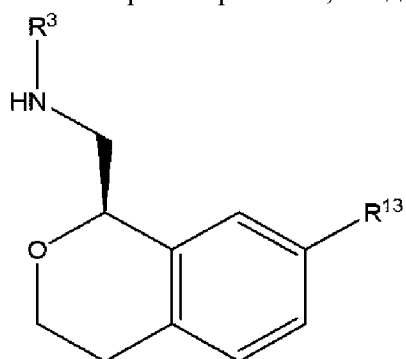
IIg.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIh**:



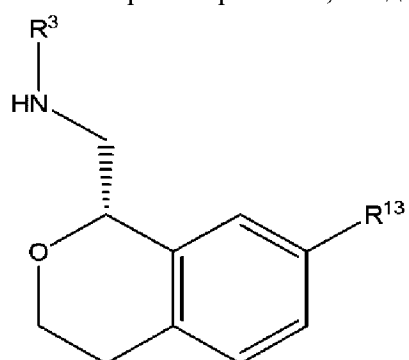
IIIh.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIIi**:



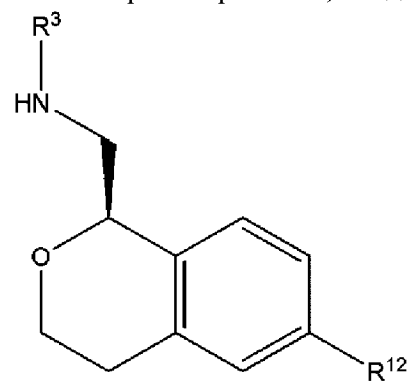
IIIi.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIIj**:



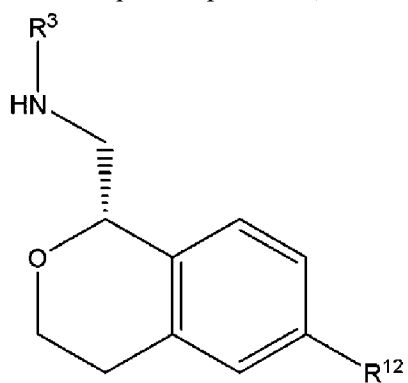
IIIj.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIIk**:



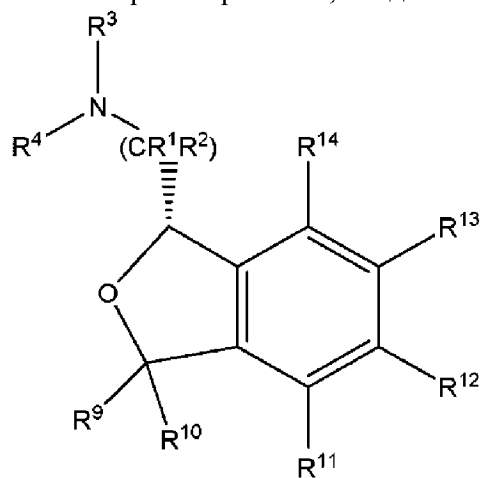
IIIk.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIм**:



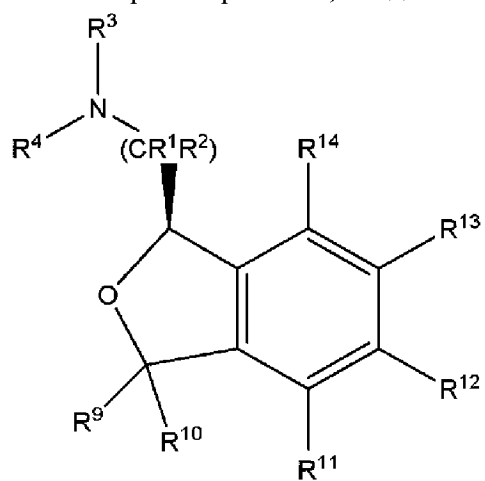
IIм.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIIа**:



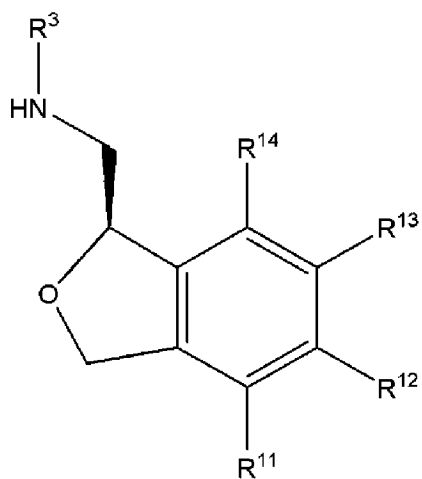
IIIа.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIIб**:



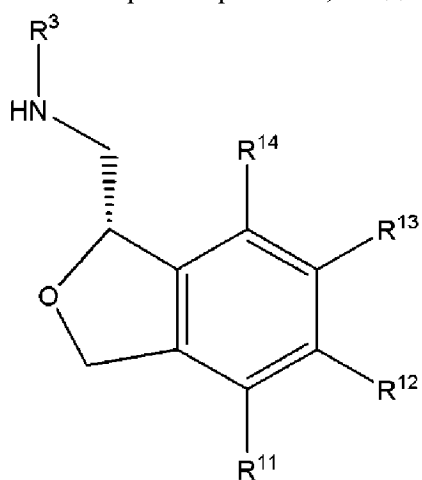
IIIб.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIIс**:



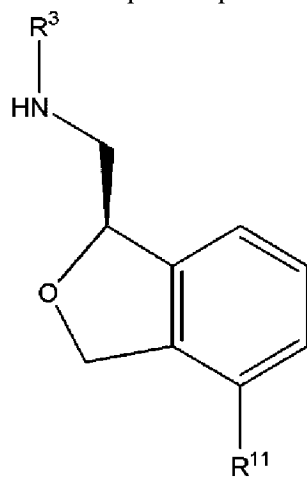
IIIc.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIIд**:



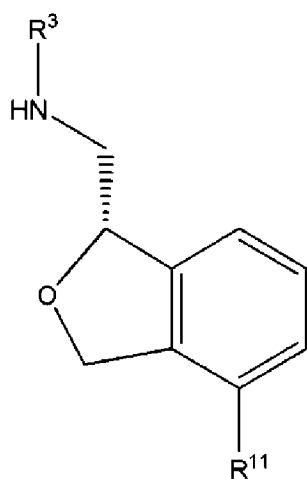
IIIд.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIIе**:

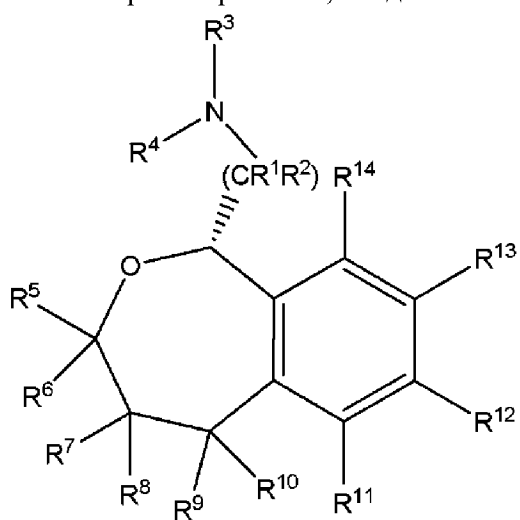


IIIе.

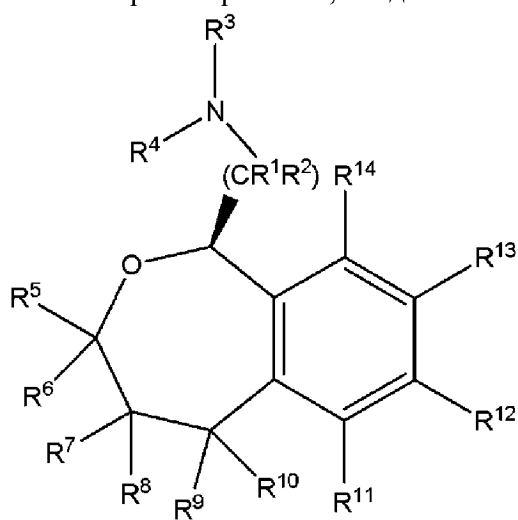
В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IIIф**:

**IIIf.**

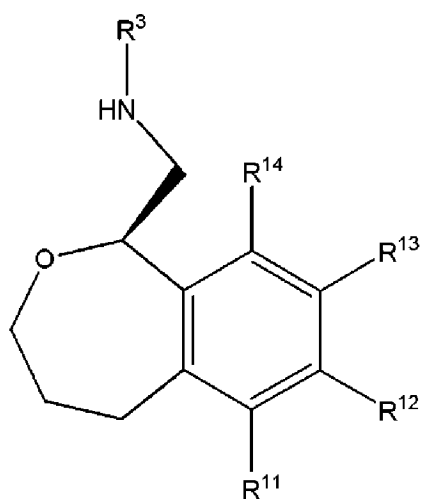
В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IVa**:

**IVa.**

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IVb**:

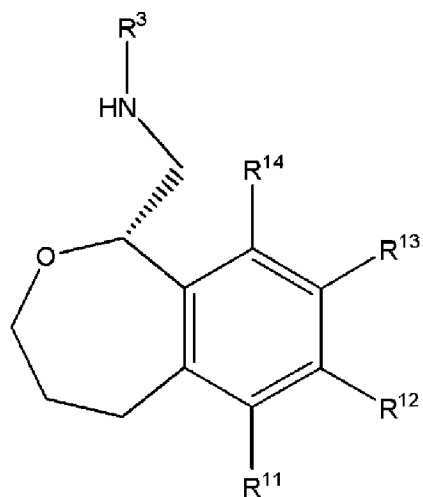
**IVb.**

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IVc**:



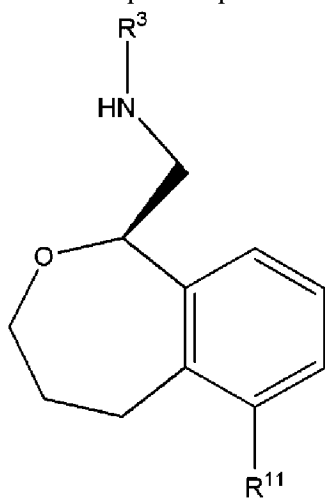
IVc.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IVd**:



IVd.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IVe**:



IVe.

В некоторых вариантах, соединение имеет формулу **IVf**:

В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa** или **IVb**, R¹ является водородом. В некоторых вариантах, R¹ является водородом и R² является (C₁-C₄)алкилом. В некоторых вариантах, R¹ является водородом и R² является водородом. В некоторых вариантах, R¹ является водородом и R² является метилом. В некоторых вариантах, R¹ и R² каждый выбирают из водорода и метила. В некоторых вариантах, R¹ и R² каждый независимо выбирают из водорода и метила.

В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa** или **IVb**, R³ и R⁴ независимо выбирают из водорода, C₁-C₄ алкила и C₃-C₆ циклоалкила. В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa** или **IVb**, R³ и R⁴ независимо выбирают из водорода, метила, этила, пропила, циклопропила и циклобутила.

В некоторых вариантах формулы Пс, Pd, Пе, Pf, Pg, Ph, Pi, Pj, Pk, Pm, Пс, Пd, Пe, Пf, IVc, IVd, IVe или IVf, R³ является водородом, метилом, этилом, пропилом, циклопропилом или циклобутилом. В некоторых вариантах формулы Пс, Pd, Пе, Pf, Pg,

IIIh, IIIi, IIIj, IIIk или **IIIm**, R^3 является водородом, метилом, этилом, пропилом, циклопропилом или циклобутилом. В некоторых вариантах **формулы IIIc, IIId, IIIe** или **IIIf**, R^3 является водородом, метилом, этилом, пропилом, циклопропилом или циклобутилом. В некоторых вариантах **формулы IVc, IVd, IVe** или **IVf**, R^3 является водородом, метилом, этилом, пропилом, циклопропилом или циклобутилом.

В некоторых вариантах, R^3 в любой из описанных здесь формул является водородом.

В некоторых вариантах, R^3 в любой из описанных здесь формул является C_1 - C_4 алкилом. В некоторых вариантах, R^3 является метилом. В некоторых вариантах, R^3 является этилом. В некоторых вариантах, R^3 является пропилом (например, н-пропилом или изопропилом). В некоторых вариантах, R^3 является бутилом (например, н-бутилом или т-бутилом).

В некоторых вариантах, R^3 в любой из описанных здесь формул является C_3 - C_6 циклоалкилом. В некоторых вариантах, R^3 является циклопропилом. В некоторых вариантах, R^3 является циклобутилом. В некоторых вариантах, R^3 является цикlopентилом. В некоторых вариантах, R^3 является циклогексилом.

В некоторых вариантах **формулы I, II, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IVa** или **IVb**, R^5 и R^6 каждый является водородом. В некоторых вариантах, R^5 , R^6 , R^7 и R^8 каждый является водородом.

В некоторых вариантах, R^5 в любой из описанных здесь формул является водородом. В некоторых вариантах, R^5 в любой из описанных здесь формул является галогеном (например, фтором, хлором или бромом). В некоторых вариантах, R^5 в любой из описанных здесь формул является C_1 - C_6 алкилом (например, метилом, этилом, пропилом, бутилом, пентилом или гексилом). В некоторых вариантах, R^5 в любой из описанных здесь формул является C_1 - C_6 галоалкилом (например, CF_3 , CFH_2 , CF_2H или CF_2CF_3).

В некоторых вариантах, R^6 в любой из описанных здесь формул является водородом. В некоторых вариантах, R^6 в любой из описанных здесь формул является галогеном (например, фтором, хлором или бромом). В некоторых вариантах, R^6 в любой из описанных здесь формул является C_1 - C_6 алкилом (например, метилом, этилом, пропилом, бутилом, пентилом или гексилом). В некоторых вариантах, R^6 в любой из описанных здесь формул является C_1 - C_6 галоалкилом (например, CF_3 , CFH_2 , CF_2H или CF_2CF_3).

В некоторых вариантах, R^7 в любой из описанных здесь формул является водородом. В некоторых вариантах, R^7 в любой из описанных здесь формул является галогеном (например, фтором, хлором или бромом). В некоторых вариантах, R^7 в любой из описанных здесь формул является C_1 - C_6 алкилом (например, метилом, этилом, пропилом, бутилом, пентилом или гексилом). В некоторых вариантах, R^7 в любой из описанных здесь формул является C_1 - C_6 галоалкилом (например, CF_3 , CFH_2 , CF_2H или CF_2CF_3). В некоторых вариантах, R^7 в любой из описанных здесь формул является C_1 - C_6

алкокси (например, метокси, этокси или пропокси).

В некоторых вариантах, R^8 в любой из описанных здесь формул является водородом. В некоторых вариантах, R^8 в любой из описанных здесь формул является галогеном (например, фтором, хлором или бромом). В некоторых вариантах, R^8 в любой из описанных здесь формул является C_1 - C_6 алкилом (например, метилом, этилом, пропилом, бутилом, пентилом, гексилом и т.д.). В некоторых вариантах, R^8 в любой из описанных здесь формул является C_1 - C_6 галоалкилом (например, CF_3 , CFH_2 , CF_2H или CF_2CF_3). В некоторых вариантах, R^7 в любой из описанных здесь формул является C_1 - C_6 алкокси (например, метокси, этокси или пропокси).

В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa или IVb**, R^9 и R^{10} независимо выбирают из водорода, фтора и метила. В некоторых вариантах, R^{10} является водородом и R^9 является водородом, фтором или метилом. В некоторых вариантах, R^9 и R^{10} каждый является водородом. В некоторых вариантах, R^9 является водородом. В некоторых вариантах, R^9 является фтором. В некоторых вариантах, R^9 является метилом. В некоторых вариантах, R^{10} является водородом. В некоторых вариантах, R^{10} является фтором. В некоторых вариантах, R^{10} является метилом.

В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa или IVb**, только один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} является необязательно замещенным: бензил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах, только один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} является необязательно замещенным: бензил, арил или гетероарил; и оставшиеся R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} являются водородом. В некоторых вариантах, R^{11} является необязательно замещенным: бензил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах, R^{12} является необязательно замещенным: бензил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах, R^{13} является необязательно замещенным: бензил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах, R^{14} является необязательно замещенным: бензил, арил или гетероарил.

В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa или IVb**, только один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} является необязательно замещенным бензилом, арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах, только один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} является необязательно замещенным бензилом, арилом или гетероарилом и оставшиеся R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} являются водородом. В некоторых вариантах, R^{11} является необязательно замещенным бензилом, арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах, R^{12} является необязательно замещенным бензилом, арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах, R^{13} является необязательно замещенным бензилом, арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах, R^{14} является необязательно замещенным бензилом, арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах, только один из R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} является необязательно замещенным бензилом, арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах, один из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} является необязательно замещенным бензилом, арилом или гетероарилом и оставшиеся три являются водородом. В некоторых вариантах, необязательно замещенный бензил, арил или гетероарил выбирают из фенила или азотсодержащего гетероарила. В некоторых вариантах, необязательно замещенный арил

является фенилом и необязательно замещенный гетероарил является азотсодержащим гетероарилом. В некоторых вариантах, азотсодержащий гетероарил выбирают из пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина, тиазола, изотиазола, оксазола, изоксазола, пиразола, имидазола и пиррола. В некоторых вариантах, азотсодержащим гетероарилом является пиридин. В некоторых вариантах, пиридин находится в положении R^{11} . В некоторых вариантах, пиридин находится в положении R^{12} . В некоторых вариантах, пиридин находится в положении R^{13} . В некоторых вариантах, пиридин находится в положении R^{14} .

В некоторых вариантах **формулы IIc, IIId, IIIc, IIId, IVc** или **IVd**, R^{11} , R^{12} и R^{13} являются водородом; и R^{14} является необязательно замещенным: бензил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах **формулы IIc, IIId, IIIc, IIId, IVc** или **IVd**, R^{11} , R^{12} и R^{13} являются водородом; и R^{14} является фенилом, пиридином, пиримидином, пиразином, пиридазином, тиазолом, изотиазолом, оксазолом, изоксазолом, пиразолом, имидазолом, пирролом или триазолом; где пиридин необязательно замещен одним или двумя C_1 - C_4 алкилом.

В некоторых вариантах **формулы IIc** или **IIId**, R^{11} , R^{12} и R^{13} являются водородом; и R^{14} является фенил, пиридин, пиримидином, пиразином, пиридазином, тиазолом, изотиазолом, оксазолом, изоксазолом, пиразолом, имидазолом, пирролом или триазолом; где пиридин необязательно замещен одним или двумя C_1 - C_4 алкилом.

В некоторых вариантах **формулы IIIc** или **IIId**, R^{11} , R^{12} и R^{13} являются водородом; и R^{14} является фенилом, пиридином, пиримидином, пиразином, пиридазином, тиазолом, изотиазолом, оксазолом, изоксазолом, пиразолом, имидазолом, пирролом или триазолом; где пиридин необязательно замещен одним или двумя C_1 - C_4 алкилом.

В некоторых вариантах **формулы IVc** или **IVd**, R^{11} , R^{12} и R^{13} являются водородом; и R^{14} является фенилом, пиридином, пиримидином, пиразином, пиридазином, тиазолом, изотиазолом, оксазолом, изоксазолом, пиразолом, имидазолом, пирролом или триазолом; где пиридин необязательно замещен одним или двумя C_1 - C_4 алкилом.

В некоторых вариантах **формулы IIc, IIId, IIIc, IIIc, IVc** или **IVd**, R^{11} , R^{12} и R^{14} являются водородом; и R^{13} является необязательно замещенным: бензил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах формулы **IIc, IIId, IIIc, IIId, IVc** или **IVd**, R^{11} , R^{12} и R^{14} являются водородом; и R^{13} является фенилом, пиридином, пиримидином, пиразином, пиридазином, тиазолом, изотиазолом, оксазолом, изоксазолом, пиразолом, имидазолом, пирролом или триазолом; где пиридин необязательно замещен одним или двумя C_1 - C_4 алкилом.

В некоторых вариантах **формулы IIc** или **IIId**, R^{11} , R^{12} и R^{14} являются водородом; и R^{13} является фенилом, пиридином, пиримидином, пиразином, пиридазином, тиазолом, изотиазолом, оксазолом, изоксазолом, пиразолом, имидазолом, пирролом или триазолом; где пиридин необязательно замещен одним или двумя C_1 - C_4 алкилом.

В некоторых вариантах **формулы IIIc** или **IIId**, R^{11} , R^{12} и R^{14} являются водородом; и R^{13} является фенилом, пиридином, пиримидином, пиразином, пиридазином, тиазолом,

В некоторых вариантах **формулы IVc** или **IVd**, R¹², R¹³ и R¹⁴ являются водородом и R¹¹ является фенилом, пиридином, пиримидином, пиразином, пиридазином, тиазолом, изотиазолом, оксазолом, изоксазолом, пиразолом, имидазолом, пирролом или триазолом; где пиридин необязательно замещен одним или двумя C₁-C₄ алкилом.

В некоторых вариантах, R^{11} в любой из описанных здесь формул является водородом. В некоторых вариантах, R^{11} в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным бензилом. В некоторых вариантах, R^{11} в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным арилом. В некоторых вариантах, R^{11} в любой из описанных здесь формул является незамещенным арилом. В некоторых вариантах, R^{11} в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным фенилом. В некоторых вариантах, R^{11} в любой из описанных здесь формул является незамещенным фенилом.

В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным гетероариллом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является пиридином, необязательно замещенным одним или двумя C₁-C₄ алкилом (например, метилом, этилом, пропилом или бутилом). В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным пиримидином. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является незамещенным пиримидином. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным пиразином. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является незамещенным пиразином. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным триазолом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является незамещенным триазолом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным изо-триазолом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является незамещенным изо-триазолом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным оксазолом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является незамещенным оксазолом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным изоксазолом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является незамещенным изоксазолом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным пиразолом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является незамещенным пиразолом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным имидазолом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является незамещенным имидазолом. В некоторых вариантах, R¹¹ в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным пирролом. В некоторых вариантах,

любой из описанных здесь формул является незамещенным пирролилом. В некоторых вариантах, R^{12} в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным триазилилом. В некоторых вариантах, R^{12} в любой из описанных здесь формул является незамещенным триазилилом.

В некоторых вариантах, R^{13} в любой из описанных здесь формул является водородом. В некоторых вариантах, R^{13} в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным бензилом. В некоторых вариантах, R^{13} в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным арилом. В некоторых вариантах, R^{13} в любой из описанных здесь формул является незамещенным арилом. В некоторых вариантах, R^{13} в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным фенилом. В некоторых вариантах, R^{13} в любой из описанных здесь формул является незамещенным фенилом.

[illegible]

вариантах, R^{14} в любой из описанных здесь формул является незамещенным пирролилом. В некоторых вариантах, R^{14} в любой из описанных здесь формул является необязательно замещенным триазиолом. В некоторых вариантах, R^{14} в любой из описанных здесь формул является незамещенным триазиолом.

В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa** или **IVb**, R^1 является водородом; R^2 является водородом или метилом; R^3 является водородом; и R^4 является водородом, метилом или этилом. В некоторых вариантах, R^1 , R^2 и R^3 являются водородом и R^4 является водородом или метилом.

В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa** или **IVb**, R^9 и R^{10} каждый независимо является водородом, фтором или метилом. В некоторых вариантах, R^9 и R^{10} каждый является водородом. В некоторых вариантах **формулы I, II, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IVa** или **IVb**, R^5 , R^6 , R^9 и R^{10} все являются водородом. В некоторых вариантах **формулы I, IV, Ia, Ib, IVa** или **IVb**, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} все являются водородом.

В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa** или **IVb**, R^1 , R^2 , R^3 , R^9 и R^{10} являются водородом, R^4 является водородом или метилом, и, если присутствуют, R^5 , R^6 , R^7 и R^8 все являются водородом.

В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa** или **IVb**, все R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} и R^{14} и R^5 , R^6 , R^7 и R^8 , если присутствуют, являются водородом; R^4 является водородом или метилом; и один из R^{11} , R^{12} или R^{13} является пиридином, и оставшиеся два являются водородом.

В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa** или **IVb**, R^{11} является пиридином и R^{12} , R^{13} и R^{14} являются водородом. В некоторых вариантах, R^{12} является пиридином и R^{11} , R^{13} и R^{14} являются водородом. В некоторых вариантах, R^{13} является пиридином и R^{11} , R^{12} и R^{14} являются водородом. В некоторых вариантах, пиридин является 3-пиридином. В некоторых вариантах, пиридин является 4-пиридином. В некоторых вариантах, пиридин является 2-пиридином. В некоторых вариантах, R^{11} является 2-пиридином. В других вариантах, R^{11} является 3-пиридином. В некоторых вариантах, R^{11} является 4-пиридином. В еще других вариантах, R^{13} является 3-пиридином. В некоторых вариантах, R^{13} является 4-пиридином. В некоторых вариантах, R^{12} является 3-пиридином.

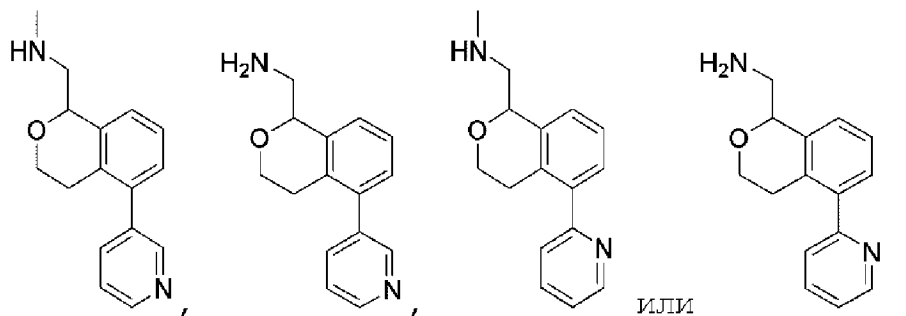
В некоторых вариантах **формулы I, III, Ia, Ib, IIIa** или **IIIb**, R^{11} является пиридином. В некоторых вариантах, R^{11} является 3-пиридином. В некоторых вариантах, R^{11} является 4-пиридином. В некоторых вариантах, R^{11} является 2-пиридином.

В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa** или **IVb**, все R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} и R^{14} и R^5 , R^6 , R^7 и R^8 , если присутствуют, являются водородом; R^4 является водородом или метилом; и R^{11} является 3-пиридином или 4-пиридином.

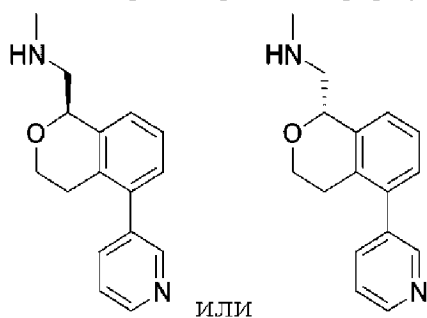
В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa** или **IVb**, все R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} и R^{14} и R^5 , R^6 , R^7 и R^8 , если присутствуют, являются

водородом; R^4 является водородом или метилом; и R^{11} является 1-пиридином, 5-тиазолилом, 4-пиримидином, 2-пиразином, 3-изоксазолилом, 4-изоксазолилом, 5-изоксазолилом, 5-оксазолилом или 4-пиразолилом.

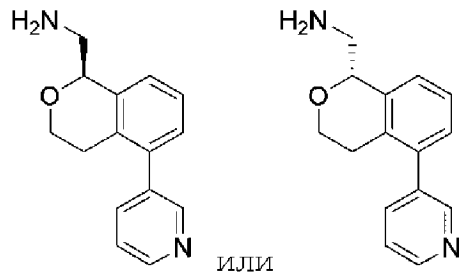
В некоторых вариантах формулы I, соединение является:



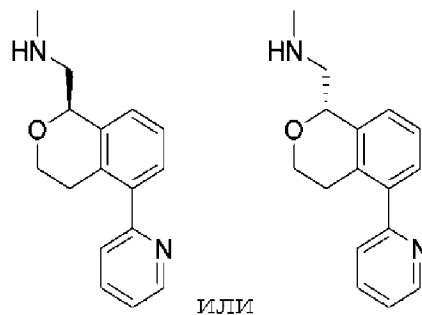
В некоторых вариантах формулы I, соединение является:



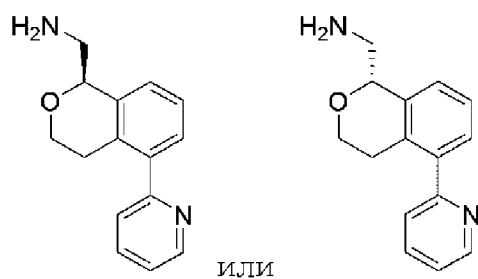
В некоторых вариантах формулы I, соединение является:



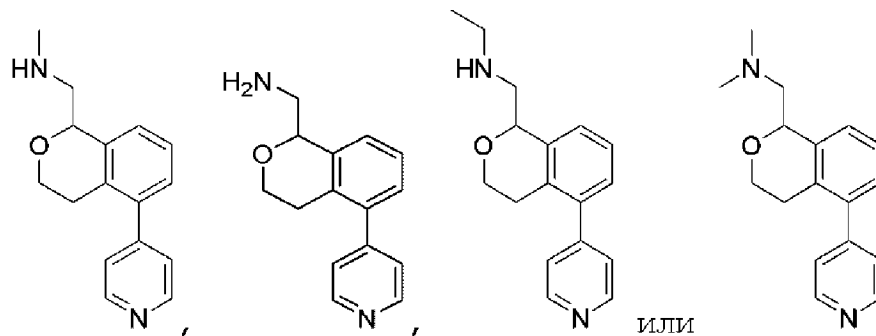
В некоторых вариантах формулы I, соединение является:



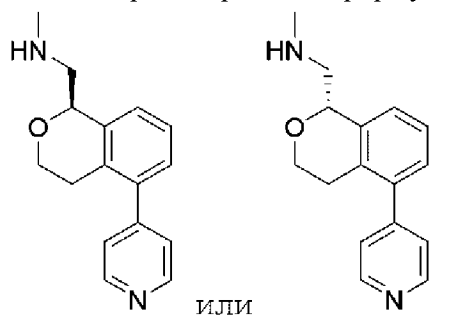
В некоторых вариантах формулы I, соединение является:



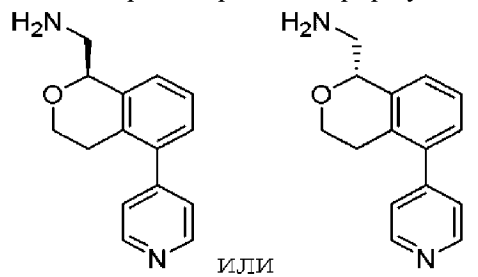
В некоторых вариантах формулы I, соединение является:



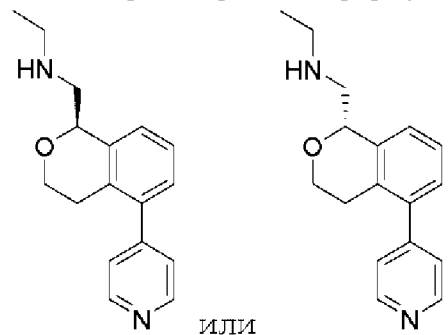
В некоторых вариантах формулы I, соединение является:



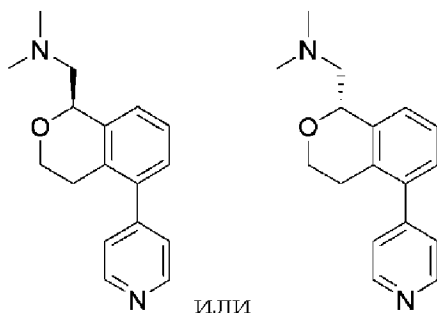
В некоторых вариантах формулы I, соединение является:



В некоторых вариантах формулы I, соединение является:



В некоторых вариантах формулы I, соединение является:



В некоторых вариантах **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa** или **IVb**, все R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{14} и R^5 , R^6 , R^7 и R^8 , если присутствуют, являются водородом; R^4 является водородом или метилом; и R^{13} является 3-пиридином или 4-пиридином.

Соединения и определения:

Используемые в настоящем документе формы единственного числа «a», «an» и «the» также включают формы множественного числа, если контекст явно не указывает на иное.

Соединения и композиции, описанные здесь, включают те, которые описаны в целом выше, и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами, описанными здесь. В данном документе, следующие определения должны применяться, если не указано иное. Подробный список сокращений, используемых химиками-органиками (т.е. специалистами в данной области), приводится в первом выпуске каждого тома Journal of Organic Chemistry. Определения в нем, которые обычно представлены в таблице, озаглавленной «Стандартный список сокращений», являются определениями, используемыми в данном документе, если в настоящем документе не указано иное.

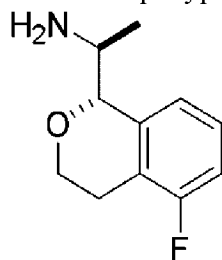
Числовое значение или интервал значений, описанных здесь (например, конкретная температура или интервал температур, масса, процентное содержание, положение пика или время удерживания, например, при анализе с помощью ЯМР или ВЭЖХ), указывают, что значение или интервал значений могут отклоняться в той степени, которая считается разумной для одного из специалистов в данной области, все еще описывая конкретное соединение. В частности, числовое значение или интервал значений могут варьироваться на 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% от указанного значения или интервала значений. В некоторых вариантах, численное значение или интервал значений может варьироваться на 5%.

В некоторых вариантах, от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода в одном или более соединениях, описанных здесь, могут быть замещены атомом дейтерия или из D, где n является количеством атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области техники, атом дейтерия является не радиоактивным изотопом атома водорода. Такие дейтерированные соединения могут повышать резистентность к метаболизму и, таким образом, могут быть полезны для увеличения периода полувыведения соединений, описанных здесь, или их фармацевтически приемлемых солей, изомера или смеси при введении млекопитающему. См., например, Foster,

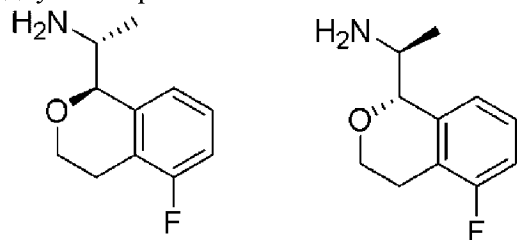
"Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие дейтерированные соединения могут быть синтезированы средствами, известными в данной области техники, например, с применением исходных материалов, в которых один или более атомов водорода замещены дейтерием.

В некоторых вариантах, другие изотопы могут быть введены в один или более из описанных здесь соединений. Примеры других изотопов, которые могут быть введены в описанные соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Замещение испускающими позитроны изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезно для исследований позитронно-эмиссионной терапии (ПЭТ) для исследования степени занятости рецептора субстратом. Изотопно-меченные соединения, в общем, получают обычными методами, известными специалисту в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в примерах, представленных ниже, с применением подходящего изотопно-меченного реагента вместо не меченого реагента, применяемого раньше.

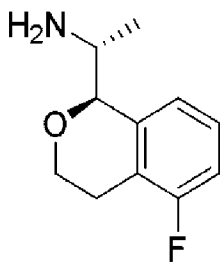
Графические изображения рацемических, амбимасштабных и масштабных или энантимерно чистых соединений, используемых в здесь, представляют собой модифицированную версию обозначений, взятых из Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985): простые линии не дают информации о стереохимии и означают только связь; сплошные и ломаные клинья используют для обозначения абсолютной конфигурации хирального элемента; сплошные и пунктирные жирные линии являются геометрическими показателями, показывающими относительную конфигурацию, показанную, но не обязательно обозначающую рацемический характер; и контуры клина и пунктирные или прерывистые линии обозначают энантимерно чистые соединения неопределенной абсолютной конфигурации. Например, графическое изображение



означает *транс* отношение между двумя хиральными центрами, то есть, любой или оба из двух изображений ниже:



в любом соотношении, от чистых энантимеров до рацематов, хотя изображение:



означает чистый ((R)-1-((R)-5-фторизохроман-1-ил)этан-1-амин. Для целей данного описания, “чистый” или “по существу чистый” энантиомер означает, что энантиомер на, по крайней мере, 95% имеет показанную конфигурацию и 5% или менее других энантиомеров. Также, “чистый” или “по существу чистый” диастереомер означает, что диастереомер на, по крайней мере, 95% имеет показанную относительную конфигурацию и 5% или менее других диастереомеров. В тексте, описывающем стереохимию примеров, применяют конвенцию Химической реферативной службы. Таким образом, “(R)-1-((R)-5-rel-...” означает, что два хиральных центра находятся в той относительной связи, которая будет изображена в структурной диаграмме сплошной жирной и пунктирной линиями, в то время как “(R)-1-((R)-5-...” без “rel” означает единственный энантиомер этой абсолютной конфигурации, которая изображена в структурной диаграмме сплошным и прерывистым клиньями.

“Энантиомерный избыток” или “% энантиомерного избытка” композиции может быть рассчитан с применением уравнения, показанного ниже. В показанном ниже примере композиция содержит 90% одного энантиомера, например, S энантиомера, и 10% другого энантиомера, например, R энантиомера. $эи = (90 - 10) / 100 = 80\%$.

Таким образом, говорят, что композиция, содержащая 90% одного энантиомера и 10% другого энантиомера имеет энантиомерный избыток 80%. Некоторые композиции, описанные здесь, имеют энантиомерный избыток, по крайней мере, около 50%, 75%, 90%, 95% или 99% S энантиомера. Другими словами, композиции содержат энантиомерный избыток S энантиомера над R энантиомером. В других вариантах, некоторые композиции, описанные здесь, имеют энантиомерный избыток, по крайней мере, около 50%, 75%, 90%, 95% или 99% R энантиомера. Другими словами, композиции содержат энантиомерный избыток R энантиомера над S энантиомером.

Например, изомер/энантиомер может, в некоторых вариантах, быть представлен по существу не содержащим соответствующий энантиомер и также может быть назван “оптически обогащенным”, “энантиомерно обогащенным”, “энантиомерно чистым” и “не рацемическим”, как используется здесь взаимозаменяемо. Эти термины относятся к композициям, в которых массовый процент одного энантиомера больше, чем количество этого одного энантиомера в контрольной смеси рацемической композиции (например, больше чем 1:1 массовых). Например, энантиомерно обогащенный препарат S энантиомера означает препарат соединения, имеющего более около 50% массовых S энантиомера относительно R энантиомера, например, по крайней мере, около 75% массовых, еще, например, по крайней мере, около 80% массовых. В некоторых вариантах,

обогащение может быть намного больше, чем около 80% массовых, давая "по существу энантиомерно обогащенный", "по-существу энантиомерно чистый" или "по-существу не рацемический" препарат, что относится к препаратам композиций, которые имеют, по крайней мере, около 85% массовых одного энантиомера относительно другого энантиомера, например, по крайней мере, около 90% массовых и еще, например, по крайней мере, 95% массовых. В некоторых вариантах, представленное здесь соединение сделано из, по крайней мере, около 90% массовых одного энантиомера. В некоторых вариантах, соединение сделано из, по крайней мере, около 95%, 98% или 99% массовых одного энантиомера.

В некоторых вариантах, соединение является рацемической смесью (S)- и (R)-изомеров. В некоторых вариантах, здесь представлены смесь соединений, где отдельные соединения в смеси существуют преимущественно в (S)- или (R)-изомерной конфигурации. Например, смесь соединения имеет (S)-энантиомерный избыток более чем около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99%, около 99,5% или более. В некоторых вариантах, смесь соединения имеет (S)-энантиомерный избыток более чем от около 55% до около 99,5%, более чем от около 60% до около 99,5%, более чем от около 65% до около 99,5%, более чем от около 70% до около 99,5%, более чем от около 75% до около 99,5%, более чем от около 80% до около 99,5%, более чем от около 85% до около 99,5%, более чем от около 90% до около 99,5%, более чем от около 95% до около 99,5%, более чем от около 96% до около 99,5%, более чем от около 97% до около 99,5%, более чем от около 98% до более чем от около 99,5%, более чем от около 99% до около 99,5% или более.

В некоторых вариантах, смесь соединения имеет (R)-энантиомерную чистоту более чем от около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99%, около 99,5% или более. В некоторых других вариантах, смесь соединения имеет (R)-энантиомерный избыток более чем от около 55% до около 99,5%, более чем от около 60% до около 99,5%, более чем от около 65% до около 99,5%, более чем от около 70% до около 99,5%, более чем от около 75% до около 99,5%, более чем от около 80% до около 99,5%, более чем от около 85% до около 99,5%, более чем от около 90% до около 99,5%, более чем от около 95% до около 99,5%, более чем от около 96% до около 99,5%, более чем от около 97% до около 99,5%, более чем от около 98% до более чем от около 99,5%, более чем от около 99% до около 99,5% или более.

В некоторых вариантах, смесь соединения содержит идентичные химические вещества, за исключением их стереохимических ориентаций, а именно, (S)- или (R)-изомеров. Например, если описанное здесь соединение имеет --CH(R)-- единицу и R не является водородом, то --CH(R)-- имеет (S)- или (R)-стереохимическую ориентацию для каждого для идентичных химических веществ. В некоторых вариантах, смесью идентичных химических веществ является рацемическая смесь (S)- и (R)-изомеров. В

некотором варианте, смесь идентичных химических веществ (за исключением их стереохимических ориентаций), содержит преимущественно (S)-изомеры или преимущественно (R)-изомеры. Например, (S)-изомеры в смеси идентичных химических веществ присутствуют в количестве около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99%, около 99,5% или более относительно (R)-изомеров. В некоторых вариантах, (S)-изомеры в смеси идентичных химических веществ присутствуют в (S)-энантиомерном избытке более чем от около 55% до около 99,5%, более чем от около 60% до около 99,5%, более чем от около 65% до около 99,5%, более чем от около 70% до около 99,5%, более чем от около 75% до около 99,5%, более чем от около 80% до около 99,5%, более чем от около 85% до около 99,5%, более чем от около 90% до около 99,5%, более чем от около 95% до около 99,5%, более чем от около 96% до около 99,5%, более чем от около 97% до около 99,5%, более чем от около 98% до более чем от около 99,5%, более чем от около 99% до около 99,5% или более.

В некотором варианте, (R)-изомеры в смеси идентичных химических веществ (за исключением их стереохимических ориентаций) присутствуют в количестве около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99%, около 99,5% или более относительно (S)-изомеров. В некоторых вариантах, (R)-изомеры в смеси идентичных химических веществ (за исключением их стереохимических ориентаций) присутствуют в (R)-энантиомерном избытке более чем от около 55% до около 99,5%, более чем от около 60% до около 99,5%, более чем от около 65% до около 99,5%, более чем от около 70% до около 99,5%, более чем от около 75% до около 99,5%, более чем от около 80% до около 99,5%, более чем от около 85% до около 99,5%, более чем от около 90% до около 99,5%, более чем от около 95% до около 99,5%, более чем от около 96% до около 99,5%, более чем от около 97% до около 99,5%, более чем от около 98% до более чем от около 99,5%, более чем от около 99% до около 99,5% или более.

Гидрокарбил относится к любому заместителю, содержащему водород и углерод в качестве единственных элементных составляющих. C₁-C₂₀ углеводород включает, например, алкил, циклоалкил, полициклоалкил, алкенил, алкинил, арил и их сочетания. Примеры включают бензил, фенэтил, циклогексилметил, адамантил, камфорил и нафтилэтил. Ароматические углеводороды включают бензол (фенил), нафталин (нафтил), антрацен и т.д. Алифатические углеводороды являются углеводородами, которые не являются ароматическими; они могут быть насыщенными или ненасыщенными, циклическими, линейными или разветвленными или их сочетанием. Алифатические углеводороды включают, например, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и их сочетания. Не ограничивающие примеры алифатических углеводородов включают изопропил, 2-бутенил, 2-бутинил, циклопентил, циклопропилметил, норборнил и подобные.

Если не указано иначе, алкил (или алкилен) включает линейные или разветвленные

насыщенные углеводородные структуры и их сочетания. Алкил относится к алкильным группам от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно, 1-10 атомов углерода, более предпочтительно, 1-6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *is*-бутил, *tert*-бутил и подобные.

Циклоалкил является подвидом углеводорода и включает циклические углеводородные группы, содержащие 3-8 атомов углерода. В некоторых вариантах, циклоалкил является насыщенным или частично насыщенным циклическим углеводородом. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, норборнил и подобные.

Если не указано иначе, термин “карбоцикл” включает кольцевые системы, в которых все атомы кольца являются углеродом, но любой валентности. Таким образом, (C₃-C₁₀) карбоцикл относится к не ароматическим и ароматическим системам, включая такие системы, как циклопропан, бензол и циклогексен; (C₈-C₁₂)карбополицикл относится к таким системам, как норборнан, декалин, индан и нафталин. Карбоцикл, если не ограничено иначе, относится к моноциклам, бициклам и трициклам, включая мостиковые структуры.

Гетероцикл означает алифатический или ароматический карбоциклический остаток, в котором от одного до четырех атомов углерода замещен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S. Гетероатомы азота и серы могут необязательно быть окислены, и гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован. Если не указано иначе, гетероцикл может быть не ароматическим (гетероалифатическим) или ароматическим (гетероариллом). Гетероцикл, если не ограничен иначе, относится к моноциклам, бициклам и полициклам, включая мостиковые структуры. Примеры гетероциклов включают, но не ограничены ими, пирролидин, пиразол, пиррол, индол, хинолин, изохинолин, тетрагидроизохинолин, бензофуран, бензодиоксан, бензодиоксол (обычно называемый метилendioксифенил, если является заместителем), тетразол, морфолин, тиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, тиофен, фуран, оксазол, оксазолин, изоксазол, атрофин, диоксан, тетрагидрофуран и подобные. Примеры гетероциклила включают пиперазинил, пиперидинил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил (также исторически называемый тиофенил), бензотиенил, тиаморфолинил, оксадиазолил, триазолил и тетрагидрохинолинил. В некоторых вариантах, в зависимости от контекста и валентности, гетероцикл, такой как гетероарил, может быть написан не в форме остатка, например, пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, пиразол, имидазол, пиррол и т.д., даже если они относятся к соответствующему остатку, например, пиридилилу, пиримидинилу, пиразинилу, пиридазинилу, тиазолилу, изотиазолилу, оксазолилу, изоксазолилу, пиразолилу, имидазолилу, пирролилу и т.д.

Гидрокарбилокси относится к группам, содержащим 1-20 атомов углерода, предпочтительно, 1-10 атомов углерода, более предпочтительно, 1-6 атомов углерода, присоединенным к исходной структуре через кислород. Алкокси является подвидом гидрокарбилокси и включает группы прямой или разветвленной конфигурации. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси и подобные. Низший алкокси относится к группам, содержащим от одного до четырех атомов углерода. Термин “галоген” означает атомы фтора, хлора, брома или йода.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах, галогеном является фтор, хлор или бром. В одном варианте, галогеном может быть фтор или хлор. В некоторых вариантах, галогеном является фтор. В некоторых вариантах, галогеном является хлор.

Если не указано иначе, ацил относится к формуле и к группам, содержащим 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 атомов углерода прямой, разветвленной, циклической конфигурации, насыщенных, ненасыщенных и ароматических и их сочетания, присоединенные к исходной структуре через функциональную группу карбонила. Примеры включают ацетил, бензоил, пропионил, изобутирил и подобные. Низший ацил относится к группам, содержащим от одного до четырех атомов углерода. Кислород с двойной связью, если он сам указан как заместитель, называют “оксо”.

В данном описании, термин “необязательно замещенный” может применяться взаимозаменяемо с “незамещенный или замещенный”. Термин “замещенный” относится к замещению одного или более атомов водорода в указанной группе с указанным радикалом. Например, замещенный алкил, арил, циклоалкил, гетероцикл и т.д. относится к алкилу, арилу, циклоалкилу или гетероциклилу, где один или более атомов Н в каждом остатке замещен галогеном, галоалкилом, гидрокарбилем, ацилом, алкоксиалкилом, гидроксидом низшего алкила, карбонилем, фенилом, гетероарилем, бензолсульфонилем, гидроксидом, гидрокарбилокси, галоалкокси, оксаалкилом, карбокси, алкоксикарбонилем $[-C(=O)O\text{-алкилом}]$, алкоксикарбониламино $[HNC(=O)O\text{-алкилом}]$, аминокарбонилем (также известным как карбоксамидам) $[-C(=O)NH_2]$, алкиламинокарбонилем $[-C(=O)NH\text{-алкил}]$, диалкиламинокарбонилем $[-C(=O)N(\text{алкил})_2]$, циано, ацетокси, нитро, амина, алкиламина, диалкиламина, (алкил)(арил)аминоалкилом, алкиламиноалкилом (включая циклоалкиламиноалкил), диалкиламиноалкилом, диалкиламиноалкокси, гетероциклилалкокси, меркапто, алкилтио, сульфоксидом, сульфеном, сульфониламино, алкилсульфинилем, алкилсульфонилем, ациламиноалкилом, ациламиноалкокси, ациламино, амидино, арилом, бензилом, гетероциклилом, гетероциклилалкилом, фенокси, бензилокси, гетероарилокси, гидроксимино, алкоксимино, оксаалкилом, аминосульфонилем, тритилом, амидино, гуанидино, уреидо, бензилоксифенилом и бензилокси. “Оксо” также включен в заместители, обозначенные как “необязательно замещенные”; специалисту в данной области техники должно быть понятно, что, так как оксо является двухвалентным радикалом, существуют обстоятельства, в которых он не будет являться подходящим заместителем (например на

фениле). В одном варианте, 1, 2 или 3 атома водорода замещены указанным радикалом. В случае алкила и циклоалкила, более трех атомов водорода могут быть замещены фтором; более того, все доступные атомы водорода могут быть замещены фтором. В конкретных вариантах, заместителями являются галоген, гало(C₁-C₄)гидрокарбил, гало(C₁-C₄)гидрокарбилокси, циано, тиоцианато, (C₁-C₄)гидрокарбилсульфинил, (C₁-C₄)гидрокарбилсульфонил, аминосульфонил, нитро, ацетил и ацетамидо. Предпочтительными заместителями являются галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)фторалкил, (C₁-C₄)фторалкокси, гидроксид, амина, (C₁-C₄)алкиламина, ди(C₁-C₄)алкиламина, (C₁-C₄)ациламина, (C₁-C₄)фторалкил и (C₁-C₄)фторалкокси.

Заместители Rⁿ в общем определяются при введении и это определение сохраняется во всем описании и формуле изобретения.

В применяется здесь и как будет понятно специалисту в данной области техники, упоминание “соединения” - если явно не ограничено - включает соли этого соединения. Таким образом, например, упоминание “соединения формулы I”, как изображено выше, которое содержит основной аминный остаток -NR³R⁴, будет включать соли -NHR³R⁴⁺ X⁻, где X⁻ является любым противоионом. В конкретном варианте, термин “соединение формулы I” относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли; этот термин относится к фармацевтически приемлемой соли соединения, даже если явно не указано. Если не указано и не изображено иначе, изображенные здесь структуры также включают все стереоизомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и цис-транс изомерные) формы структуры; например, R и S конфигурации для каждого асимметричного центра, (Z) и (E) изомеры двойной связи и (Z) и (E) конформационные изомеры. Поэтому отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и цис-транс изомерные (или конформационные) смеси соединений в соответствии с данным изобретением включены в объем данного изобретения. Если не указано иначе, все таутомерные формы соединений в соответствии с данным изобретением включены в объем изобретения. Дополнительно, если не указано иначе, изображенные здесь структуры также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры за исключением замещения водорода дейтерием или тритием или замещения углерода ¹³C- или ¹⁴C-обогащенным углеродом, включены в объем данного изобретения. Кроме терапевтического применения, такие соединения применяют, например, в качестве аналитических инструментов или проб в биологических исследованиях.

В данном описании “формулы” относятся к любой одной или более из **формулы I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIf, IIg, IIh, Iii, Iij, Iik, Iim, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIf, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe или IVf.**

В данном описании термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к солям, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без нежелательной токсичности, раздражения,

аллергической реакции и подобных, и соразмерны с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, у S. M. Berge et al. подробно описаны фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений в соответствии с данным изобретением включают соединения, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых не токсичных кислотно-аддитивных солей включают соли аминогруппы, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, и с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с применением других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогоптонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и подобные. Хотя фармацевтически приемлемые противоионы предпочтительны для получения фармацевтических составов, другие анионы вполне приемлемы в качестве синтетических промежуточных соединений. Таким образом, X может быть фармацевтически нежелательными анионами, такими как йодид, оксалат, трифторметансульфонат и подобные, если такие соли являются химическими промежуточными соединениями.

Если не указано иначе, слово "включает" (или любая его вариация, такая как, например, "включать", "включая" и т.д.) является открытым. Например, "А включает 1, 2 и 3" означает, что А включает, но не ограничен ими, 1, 2 и 3. В данном описании, термины "содержащий" или его грамматические варианты должны восприниматься как определяющие указанные признаки, целые числа, стадии или компоненты, но не исключающие добавления одного или нескольких дополнительных признаков, целых чисел, стадий, компонентов или их групп.

Если не указано иначе, фраза "такой как" является открытой. Например, "А может быть галогеном, таким как хлор или бром" означает, что А может быть, но не ограничен ими, хлором или бромом.

В некоторых вариантах представлены композиции, содержащие соединение, описанное здесь (или его фармацевтически приемлемую соль) и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. В некоторых вариантах, количество соединения в композициях является таким, что оно эффективно для лечения,

профилактики и/или управления различными неврологическими и/или психиатрическими заболеваниями и расстройствами и/или симптомами у субъекта. В некоторых вариантах, композиция составлена для введения субъекту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах, композиция составлена для перорального введения субъекту.

В данном описании, термин “субъект” для которого предназначено введение включает, но не ограничен ими, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого человека, человека средних лет или старого человека)) и/или других приматов (например, яванских макаков, макаков резусов); млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, в том числе коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индюки. “Субъекту” может быть независимо диагностировано заболевание или расстройство, описанное здесь, он может в настоящее время иметь симптомы, связанные с заболеванием или расстройством, описанным здесь, или может в прошлом иметь симптомы заболевания или расстройства, описанного здесь, может быть подвержен риску развития заболевания или расстройства, описанного здесь, или может сообщать об одном или более симптомах заболевания или расстройства, описанных здесь, даже если диагноз может быть еще не поставлен. В некоторых вариантах, субъектом является человек, которому может быть независимо диагностировано заболевание или расстройство, описанное здесь, может в настоящее время иметь симптомы, связанные с заболеванием или расстройством, описанным здесь, или может в прошлом иметь симптомы заболевания или расстройства, описанного здесь, может быть подвержен риску развития заболевания или расстройства, описанного здесь, или может сообщать об одном или более симптомах заболевания или расстройства, описанных здесь, даже если диагноз может быть еще не поставлен.

В определенных вариантах, здесь представлена композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая соединение, описанное здесь, и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель. В некоторых вариантах, здесь представлен способ лечения неврологического или психиатрического заболевания и расстройства у субъекта, нуждающегося в таковом, включающий введение эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанной здесь. Примеры носителей и эксципиентов хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны подробно, например, у Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Составы также могут включать один или несколько буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, кроющих агентов, глидантов, технологических добавок, красителей,

подсластителей, ароматизаторов, вкусовых агентов, разбавителей и других известных добавок для получения эстетичного представления лекарственного средства (т.е. соединения в соответствии с данным изобретением или его фармацевтической композиции) или способствования производству фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Композиции в соответствии с данным изобретением могут вводиться перорально, парентерально, путем ингаляции, местно, ректально, назально, буккально, сублингвально, вагинально или через имплантированный резервуар. Используемый здесь термин «парентеральный» включает методы подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисиновиальной, интратеральной, интратекальной, внутripеченочной, внутripочечной и внутричерепной инъекции или инфузии. В некоторых вариантах, композиции вводят перорально, внутривенно или внутривенно. Стерильные формы для инъекций композиций в соответствии с данным изобретением могут включать водные или масляные суспензии. Эти суспензии могут быть составлены согласно методам, известным в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекций также могут быть стерильным раствором или суспензией для инъекций в не токсичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых наполнителей и растворителей, которые могут применяться, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Фармацевтически приемлемые композиции в соответствии с данным изобретением могут вводиться перорально в любой перорально приемлемой дозированной форме, включая капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы.

Количество соединения, которое может быть объединено с носителями для получения композиции в единичной дозированной форме, варьируется в зависимости от множества факторов, включая лечимого хозяина и конкретный способ введения. Также должно быть понятно, что конкретная доза и схема лечения для любого конкретного субъекта зависят от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, сочетание лекарственных средств и мнение лечащего терапевта, и тяжесть конкретного лечимого заболевания. Количество описанного здесь соединения в композиции также зависит от конкретного соединения в композиции.

В данном описании, термины "лечение", "лечить" и "лечение" относятся к обращению, облегчению, задержке наступления или ингибированию развития заболевания или расстройства или одного или нескольких их симптомов, как описано здесь. В некоторых вариантах, лечение заболевания или расстройства является подходом для получения благоприятных или желаемых результатов включая, но не ограничиваясь ими, терапевтическую пользу. Терапевтическая польза включает ликвидацию и/или

облегчение основного лечимого расстройства; она также включает ликвидацию и/или облегчение одного или более из симптомов, связанных с основным расстройством, таким как улучшение, наблюдаемое у субъекта, несмотря на то, что субъект все еще может страдать от основного расстройства. В некоторых вариантах, “лечение” или “лечить” включает одно или более из следующего: (a) ингибирование расстройства (например, снижение одного или более симптомов, возникающих при расстройстве, и/или снижение длительности расстройства); (b) замедление или остановку развития одного или более симптомов, связанных с расстройством (например, стабилизацию расстройства и/или задержку ухудшения или развития расстройства); и/или (c) облегчение расстройства (например, снижение клинических симптомов, облегчение расстройства, задержку развития расстройства и/или повышение качества жизни). В некоторых вариантах, лечение может вводиться после развития одного или более симптомов. В других вариантах, лечение может вводиться в отсутствие симптомов. Например, лечение может вводиться подверженному человеку до наступления симптомов (например, с учетом истории симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также может продолжаться после снятия симптомов, например, для профилактики или задержки их рецидива.

В некоторых вариантах, представлены способы лечения неврологического или психиатрического заболевания или расстройства у субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества соединения в соответствии с данным изобретением (или его фармацевтически приемлемой соли) или композиции, содержащей соединение в соответствии с данным изобретением (или его фармацевтически приемлемую соль). Неврологические и/или психиатрические заболевания и расстройства могут демонстрировать множество психиатрических и поведенческих симптомов, включая апатию, депрессию, тревогу, ухудшение познавательной способности, психоз, агрессию, возбуждение, плохой самоконтроль и нарушения сна.

В некоторых вариантах, неврологическое или психиатрическое расстройство выбирают из психотического расстройства, включая шизофрению (параноидальную, дезорганизованную, кататоническую или недифференцированную), шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, расстройство бреда, кратковременное психотическое расстройство, индуцированное психотическое расстройство, психотическое расстройство вследствие общего медицинского состояния и вызванное приемом вещества и наркотика (например, фенциклидина, кетамина и других диссоциирующих анестетиков, амфетамина и других психостимуляторов и кокаина) психотическое расстройство, психоз, связанный с аффективными расстройствами, временный реактивный психоз, шизоаффективный психоз, расстройства "шизофренического спектра", такие как шизоидные или шизотипические расстройства личности или заболевание, связанное с психозом (такое как основная депрессия, маниакальное депрессивное (биполярное) расстройство, болезнь Альцгеймера и посттравматический стресс-синдром), включая положительные, отрицательные и

когнитивные симптомы шизофрении и других психозов; когнитивные расстройства, включая деменцию (семантическую деменцию, лобно-височную деменцию, деменцию с депрессивными признаками, персистирующее, подкорковое слабоумие, деменцию с тельцами Леви, комплекс паркинсонизм-АБС деменция и деменцию, связанную с болезнью Альцгеймера, ишемией, сосудистой деменцией, травмой, проблемами сосудов, ударом, ВИЧ, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, синдромом Дауна, болезнью Пика, болезнью Крейтцфельда-Якоба, перинатальной гипоксией или злоупотреблением запрещенными веществами), бред, расстройства амнезии и возрастное ухудшение познавательной способности; тревожные расстройства, включая острые стрессовые расстройства, агорафобию, общие тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, паническую атаку, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство, вызванное разлукой, социальную фобию, специфическую фобию, вызванное веществом тревожное расстройство и тревогу из-за общего медицинского состояния; связанные с приемом запрещенных веществ расстройства и аддиктивное поведение (включая вызванный приемом вещества бред, персистирующую деменцию, персистирующую амнезию, психотическое расстройство или тревожное расстройство; устойчивость, зависимость или отмену веществ, включающих алкоголь, амфетамины, марихуану, кокаин, галлюциногены, вдыхаемые вещества, никотин, опиоиды, фенциклидин, седативные средства, снотворные средства или транквилизаторы); расстройства питания, включая ожирение, нервную булимию, извращенный аппетит и компульсивное переедание; биполярные расстройства, включая биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, циклотимусное расстройство, вызванное веществом/лекарственным средством биполярное и связанное расстройство, биполярное и связанное расстройство из-за другого медицинского состояния, другие специфические биполярные и связанные расстройства и неопределенные биполярные и связанные расстройства; депрессивные расстройства, включая униполярную депрессию, сезонную депрессию и послеродовую депрессию, атипическую депрессию, кататоническую депрессию, возрастную депрессию, эндогенную депрессию, меланхолическую депрессию, перинатальную депрессию, ситуационную депрессию, хроническую депрессию, предменструальный синдром (ПМС) и предменструальное дисфорическое расстройство (ПДР), расстройства настроения из-за общего медицинского состояния и вызванные приемом вещества расстройства настроения; расстройства внимания, обучения и развития, такие как общее расстройство развития, включая аутистическое расстройство, расстройства внимания, включая синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и расстройство поведения; расстройства, такие как аутизм и расстройства аутистического спектра (включая синдром Аспергена, общее расстройство развития, синдром Ретта и синдром ломкой X-хромосомы), депрессию, доброкачественную забывчивость, детские расстройства обучения, специфические расстройства обучения, расстройства интеллектуального развития и закрытую травму головы; расстройство движения и симптомы, включая дрожание,

дискинезию, дистонию, тики, дисфонию, атаксию, миоклонию, эссенциальное дрожание, позднюю дискинезию, синдром беспокойных ног, синдром Туретта, множественную системную атрофию, рассеянный склероз, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона и атипичный паркинсонизм; эпилепсию, включая абдоминальную эпилепсию, малый эпилептический припадок, приобретенную эпилепсию, приобретенную эпилептиформную афазия, синдром Аикарди, болезнь Альперса, синдром Альперса-хаттенлохера, синдром Ангельмана, доброкачественную фокальную эпилепсию, детскую доброкачественную фокальную эпилепсию, доброкачественную внутричерепную гипертензию, доброкачественную роландическую эпилепсию (ДРЭ), CDKL5 расстройство, детскую малую эпилепсию, синдром Ханта, синдром Дуза, синдром Драве, фокальный эпилептический припадок с нарушением сознания, эпилепсию с большим эпилептическим припадком, эпилепсию с миоклоническим абсансом, эпилептическую гемиплегию, фебрильные судороги, фокальные судороги, переднюю лобную эпилепсию, генерализованную эпилепсию, генетическую эпилепсию, синдром дефицита Glut1, гипоталамусную гамартому, идиопатическую эпилепсию, идиопатическую общую эпилепсию, идиопатические связанные с локализацией эпилепсии, идиопатическую частичную эпилепсию, идиопатические судороги, юношескую малую эпилепсию, юношескую миоклональную эпилепсию, болезнь Лафора, прогрессирующую миоклональную эпилепсию Лафора, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Лассье-Грэхема-Литтла, синдром Леннокса, синдром Леннокса-Гасто, рефрактерную эпилепсию, срединно-височный склероз, миоклональную судорогу, неонатальную эпилепсию, эпилепсию затылочной доли, синдром Отахара, синдром Панайотопулоса, эпилепсию теменной доли, PCDH19 эпилепсию, фоточувствительную эпилепсию, прогрессирующие миоклональные эпилепсии, энцефалит Расмуссена, синдром Расмуссена, рефракторную эпилепсию, припадочное расстройство, эпилептический статус, синдром Стурга-Вебера, симптоматическую генерализованную эпилепсию, симптоматическую частичную эпилепсию, ТВСК-связанный ID синдром, височную эпилепсию, височные припадки, тонико-клонический припадок, синдром Веста, дрожание, мозжечковое дрожание, мозжечковое оттоковое дрожание, интенционное дрожание, эссенциальное дрожание, доброкачественное эссенциальное дрожание, паркинсоническое дрожание и вызванное лекарствами послеродовое дрожание; недержание мочи; нейронное повреждение, включающее повреждение глаз, ретинопатию или дегенерацию желтого пятна глаза, тиннит, ухудшение и потерю слуха и отек мозга; рвоту; и расстройства сна, включая бессонницу, нарушение сна, синдром смены часовых поясов, повышенную сонливость, катаплексию, апноэ во сне, обструктивное апноэ во сне, расстройство поведения в фазе быстрого сна, синдром беспокойных ног, периодическое расстройство движения конечностей, расстройства циркадного ритма сна, дисанию, хождение во сне, ночные страхи, нарушение поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, расстройство сна при посменной работе, избыточную дневную сонливость, не-24-часовое расстройство сна-бодрствования, сонный паралич и нарколепсию.

В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессия, ухудшение познавательной способности, удар, шизофрения, синдром Дауна или плодный алкогольный синдром. В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является депрессия. В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является ухудшение познавательной способности. В некоторых вариантах, ухудшением познавательной способности является когнитивная дисфункция, связанная с депрессией, например, клиническая депрессия. В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является удар. В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является шизофрения. В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является синдром Дауна. В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является плодный алкогольный синдром.

В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является биполярное расстройство. Биполярными расстройствами (включая биполярное I и биполярное II) являются серьезными психиатрическими расстройствами, которые преобладают у приблизительно 2% населения и поражают одинаково оба пола. Это рецидивирующе-ремиттирующее состояние, характеризующееся циклическим возбужденным (т.е. маниакальным) и депрессивным настроением, которое отличает его от других расстройств, таких как клиническая депрессия и шизофрения. Биполярное I определяется возникновением полного маниакального эпизода, хотя большинство людей испытывают серьезную депрессию. Симптомы мании включают возбужденное или раздражительное настроение, гиперактивность, идеи величия, снижение необходимости во сне, скачущие мысли и, в некоторых случаях, психоз. Депрессивные эпизоды характеризуются ангедонией, грустным настроением, безнадежностью, плохим самоощущением, пониженной концентрацией и летаргией. Биполярное II определяется возникновением основного депрессивного эпизода и гипоманиакального (менее тяжелая мания) эпизода, хотя субъекты проводят большее количество времени в депрессивном состоянии. Другие связанные состояния включают циклотимические расстройства.

В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является шизофрения. Шизофрения является расстройством неизвестного происхождения, которое обычно возникает впервые в старшем подростковом возрасте и отмечается характеристиками, такими как психотические симптомы, фазовый прогресс и развитие и/или ухудшение социального поведения и профессиональных навыков. Характеристические психотические симптомы включают расстройства содержания мыслей (*например*, рассеянное, фрагментарное, инкогерентное, неправдоподобное или просто бредовое содержание или идеи преследования) и ментальности (*например*, потерю

ассоциации, полет фантазии, инкогерентность вплоть до непостижимости), а также расстройства восприимчивости (*например*, галлюцинации), эмоций (*например*, поверхностные или неадекватные эмоции), самовосприятия, намерений, импульсов и/или межлических взаимоотношений, и психомоторные расстройства (*например*, кататонию). Другие симптомы также связаны с этим расстройством. Шизофрения классифицируется на подгруппы: параноидальный тип, характеризующийся бредом и галлюцинациями и отсутствием мыслительного расстройства, дезорганизованным поведением и аффективным уплощением; дезорганизованный тип, также называемый "гебефреническая шизофрения", при котором мыслительное расстройство и уплощенный аффект присутствуют вместе; кататонический тип, в котором очевидны ярко выраженные психомоторные нарушения и симптомы могут включать кататонический ступор и восковую гибкость; и недифференцированный тип, в котором психотические симптомы присутствуют, но критериям параноидального, дезорганизованного или кататонического типов не отвечают. Симптомы шизофрении обычно проявляют себя в трех широких категориях: положительные, отрицательные и когнитивные симптомы. Положительными симптомами являются такие, которые представляют "избыток" нормальных переживаний, таких как галлюцинации и бред. Отрицательными симптомами являются такие, при которых субъект страдает от потери нормальных переживаний, таких как ангедония и потеря социального взаимодействия. Когнитивные симптомы относятся к ухудшению познавательной способности у шизофреников, такому как потеря длительного внимания и дефицит в принятии решений.

В некоторых вариантах, неврологическим или психиатрическим расстройством является тревожное расстройство. Тревожные расстройства характеризуются страхом, беспокойством и стесненностью, обычно являются обобщенными и несфокусированными, как чрезмерная реакция на ситуацию. Тревожные расстройства различаются ситуациями или типами объектов, которые вызывают страх, тревогу или поведение избегания и связанные с ними когнитивные представления. Тревога отличается от страха тем, что тревога является эмоциональным ответом на предполагаемую будущую угрозу, в то время как страх связан с предполагаемой или реальной непосредственной угрозой. Они также различаются по содержанию связанных мыслей или убеждений. Примеры тревожных расстройств включают тревожное расстройство, вызванное разлукой, селективный мутизм, специфическую фобию, социальное тревожное расстройство (социальную фобию), панические расстройства, специфические панические атаки, агорафобию, генерализованные тревожные расстройства, тревожные расстройства, вызванные веществами/лекарственными средствами, тревожные расстройства из-за другого заболевания, тревожно-ипохондрический синдром, расстройство социального (прагматического) общения, другие уточненные тревожные расстройства и неуточненные тревожные расстройства; связанные со стрессом расстройства, включая реактивные расстройства привязанности, расстройства расторможенного социального взаимодействия, посттравматические стрессовые расстройства (ПТСР), острые стрессовые

расстройства и расстройства адаптации.

Ухудшение познавательной способности включает снижение когнитивных функций или когнитивных доменов, *например*, рабочей памяти, внимания и нарушений сна, вербального научения и памяти, визуального научения и памяти, мышления и решения проблем (*например*, исполнительной функции, скорости обработки и/или социального познания). В частности, ухудшение познавательной способности может означать дефицит внимания, дезорганизованное мышление, медленное мышление, трудности в понимании, плохую концентрацию, нарушение решения проблем, плохую память, трудности в выражении мыслей и/или трудности в интеграции мыслей, чувств и поведения или трудности в исчезновении неактуальных мыслей.

В некоторых вариантах, неврологические или психиатрические расстройства включают дефицит когнитивных функций (когнитивные домены, определяемые DSM-5: комплексное внимание, исполнительная функция, обучение и память, язык, перцептивно-моторное, социальное познание). В некоторых вариантах, неврологическое или психиатрическое расстройство связано с дефицитом сигналов допамина. В некоторых вариантах, неврологическое или психиатрическое расстройство связано с дисфункцией базальных ядер. В некоторых вариантах, неврологическое или психиатрическое расстройство связано с разрегулированной двигательной активностью. В некоторых вариантах, неврологическое или психиатрическое расстройство связано с ухудшением функционирования префронтальной коры.

В некоторых вариантах, представлены способы лечения одного или более симптомов неврологического и/или психиатрического расстройства, представленного здесь. Такие расстройства включают расстройства настроения, включая биполярное I расстройство, биполярное II расстройство, биполярную депрессию, манию, циклотимическое расстройство, вызванные веществом/лекарственным средством биполярное и родственные расстройства, биполярные и родственные расстройства из-за другого медицинского состояния, другие уточненные биполярные и родственные расстройства и неуточненные биполярные и родственные расстройства; психотические расстройства, включая шизофрению, расстройства шизофренического спектра, острую шизофрению, хроническую шизофрению, NOS шизофрению, шизоидные расстройства личности, шизотипические расстройства личности, бредовые расстройства, психоз, психотические расстройства, краткие психотические расстройства, индуцированные психотические расстройства, психотические расстройства из-за общего медицинского состояния, наркотический психоз (*например*, кокаин, алкоголь, амфетамин), шизоаффективное расстройство, возбуждение, агрессию, делирий, каталепсию, кататонию, диссоциативные расстройства личности, параноидальные расстройства личности, психотическую депрессию, шизотипическое расстройство личности, детское дезинтегративное расстройство (синдром Хеллера), дезинтегративный психоз, диссоциативную амнезию, расстройство, проявляющееся соматическими симптомами, психоз Паркинсона, возбуждаемый психоз, синдром Туретта и органический или NOS

психоз; депрессивные расстройства, включая прерывистое нарушение регуляции настроения, клиническую депрессию (КД) (включая основной депрессивный эпизод), дистимию, персистирующее депрессивное расстройство (дистимию), резистентную к лечению депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство, вызванное веществом/лекарственным средством депрессивное расстройство, депрессивное расстройство из-за другого заболевания, другие уточненные депрессивные расстройства и неуточненные депрессивные расстройства; тревожные расстройства; и другие расстройства, включающие передозировку или наркотическую зависимость (например, никотин, алкоголь, кокаин), зависимость, игроманию, расстройства питания, расстройства поведения, конвульсии, системное головокружение, эпилепсию, возбуждение, агрессию, нейродегенеративное заболевание, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, дискинезии, болезнь Хантингтона, деменцию, предменструальную дисфорию, расстройство дефицита внимания (РДВ) и синдром нарушения внимания с гиперактивностью (СДВГ)), гиперкинетический синдром, аутизм, расстройства аутичного спектра, обсессивно-компульсивные расстройства, боль, фибромиалгию, мигрень, ухудшение познавательной способности, расстройства движения, синдром беспокойных ног (СБН), рассеянный склероз, первичный прогрессирующий рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз с дискинезией, расстройства сна, апноэ во сне, нарколепсию, избыточную сонливость в дневное время, синдром смены часовых поясов, сонливость в качестве побочного эффекта от лекарственных средств, бессонницу, половую дисфункцию, гипертензию, рвоту, болезнь Леша-Нихана, болезнь Вильсона, синдром Ретта и хорею Хантингтона. В некоторых вариантах, неврологические и/или психиатрические расстройства включают возбуждение и агрессию.

В некоторых вариантах, возбуждение и агрессия связаны с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и/или аутизмом.

В некоторых вариантах, неврологическими и/или психиатрическими заболеваниями и расстройствами являются обсессивно-компульсивные расстройства и родственные расстройства (например, дисморфофобия, патологическое накопительство, трихотилломания, расстройство экскорации).

В некоторых вариантах, неврологическими и/или психиатрическими заболеваниями и расстройствами являются прерывистые расстройства, расстройства контроля над побуждениями и расстройства поведения, в том числе оппозиционно-вызывающее расстройство, синдром эпизодического нарушения контроля, расстройство поведения, асоциальное расстройство личности, пиромания, клептомания, другие уточненные прерывистые расстройства, расстройства контроля над побуждениями и расстройства поведения, неуточненные прерывистые расстройства, расстройства контроля над побуждениями и расстройства поведения.

Депрессивные расстройства включают клиническую депрессию и дистимию и связаны с подавленным настроением (грустью), плохой концентрацией, бессонницей,

усталостью, нарушениями аппетита, чрезмерной виной и мыслями о самоубийстве.

В некоторых вариантах, представлены способы лечения одного или более симптомов, включающих депрессию (например, клиническую депрессию или дистимию); биполярное расстройство, сезонное аффективное расстройство; дефицит познавательной способности; расстройства сна (например, апноэ во сне, бессонницу, нарколепсию, катаплексию), включая такие расстройства сна, которые вызываются психиатрическими состояниями; синдром хронической усталости; тревоги (например, общее тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство); обсессивно-компульсивное расстройство; постменопаузальные вазомоторные симптомы (например, приливы, ночной пот); нейродегенеративное заболевание (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, первичный боковой склероз, прогрессирующую мышечную атрофию, прогрессирующий бульбарный (атрофический) паралич, псевдобульбарный паралич, заболевания спинальной мышечной атрофией (например, СМА типа I, также называемую болезнью Верднига-Хоффманна, СМА типа II, СМА типа III, также называемую болезнью Кугельберга-Веландера и болезнь Кеннеди, также называемую прогрессирующей спинобульбарной мышечной атрофией), болезнь Халлервордена-Шпатца, болезнь Сейтельбергера (младенческую нейроаксональную дистрофию), адренолейкодистрофию, болезнь Александера, аутосомальную доминантную мозжечковую атаксию (АДМА), инстинную вегетативную недостаточность (синдром Бредбери-Эгглстона) синдром CADASIL и нейрональные цереоидные липофусцинозы, такие как болезнь Баттена (Шпильмайера-Вогта-Сьоргена)); маниакальные расстройства; дистимические расстройства; и ожирение.

В некоторых вариантах, депрессивный расстройств связан с острой суицидальностью или мыслями о самоубийстве. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США приняло предупреждение «черный ящик», указывающее, что антидепрессанты могут повышать риск суицидального мышления и поведения у некоторых детей, подростков и молодых людей (до 24 лет) с депрессивными расстройствами, такими как КД. В некоторых вариантах, предоставляемое соединение не увеличивает риск суицидального мышления и/или поведения у детей, подростков и/или молодых людей с депрессивными расстройствами, например, с КД. В некоторых вариантах, в настоящем изобретении представлен способ лечения одного или нескольких симптомов депрессивного расстройства (например, КД) у детей, подростков и/или молодых людей без увеличения риска суицидального мышления и/или поведения.

В некоторых вариантах, представлены способы лечения одного или нескольких симптомов, включая старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера с ранним началом, деменцию по типу болезни Альцгеймера, потерю познавательной способности, памяти, амнезию/амнестический синдром, нарушения сознания, кому, снижение внимания, речевые расстройства, агнозию, афазию, апраксию, умеренное ухудшение познавательной способности (УУПС), доброкачественную забывчивость, легкие нейрокогнитивные расстройства, основные нейрокогнитивные расстройства, нейрокогнитивные

расстройства, вызванные болезнью (например, болезнью Хантингтона, болезнью Паркинсона, прионной болезнью, травматическим повреждением головного мозга, ВИЧ или СПИД) болезнь Бинсвангера (подкорковую лейкоэнцефалопатию) и синдром Капгра.

В некоторых вариантах, представлены способы лечения одного или нескольких симптомов боли, например невропатической боли, сенсibilизации, сопровождающей невропатическую боль или воспалительной боли. В некоторых вариантах, боль представляет собой невропатическую боль, включая постгерпетическую (или пост-опоясывающую) невралгию, рефлекторную симпатическую дистрофию/каузалгию или травму нерва, фантомную боль в конечностях, синдром запястного канала и периферическую невропатию (такую как диабетическая невропатия или невропатия, возникающая в результате хронического алкоголизма). В некоторых вариантах, болью является острая боль, ноцицептивная боль, боль при артрите, ревматоидный артрит, остеоартрит, боль в суставах, мышечно-скелетная боль, боль в спине, боль в верхних отделах спины, протрузия межпозвонкового диска, боль в бедре, висцеральная боль, головная боль, головная боль напряжения, головная боль острого напряжения, головная боль хронического напряжения, хроническая гистаминовая головная боль, обычная мигрень, классическая мигрень, гистаминовая головная боль, смешанная головная боль, посттравматическая головная боль, головная боль от напряжения глаз, кратковременная односторонняя невралгическая (SUNCT) головная боль, синдром SUNCT, опоясывающий лишай, острый опоясывающий лишай, опоясывающий герпес, постгерпетическая невралгия (опоясывающий герпес), каузалгия, центральная боль, центральный болевой синдром, хроническая боль в спине, невралгия, невропатический болевой синдром, невропатия, диабетическая невропатия, связанная с диабетом невропатия, связанная с диабетом нервная боль, фиброзит, периферическая невропатия, вызванная химиотерапией, заболевание периферического нерва, периферическая невропатия, боль нерва, травма нерва, сенсibilизация, сопровождающая невропатическую боль, комплексный регионарный болевой синдром, компрессионная невропатия, черепно-лицевая боль, хроническая боль в суставах, хроническая боль в колене, хронический болевой синдром, раковая боль, невралгия тройничного нерва, тригеминальная невралгия, рефлекторная симпатическая каузалгия, болезненная периферическая невропатия, повреждение спинномозгового нерва, арахноидит, боль в позвоночнике, синдром Бернхардта-Рота (парестетическая мералгия), синдром запястного канала, синдром спинномозговой жидкости, зубная болезнь Шарко-Мари, наследственная двигательная и сенсорная невропатия, атрофия малоберцовой мышцы, синдром кластерного тика, синдром копчиковой боли, синдром сдавливания, дегенеративное заболевание диска, синдром неудачной операции на спине, генитально-тазовая боль/проникающие расстройства, подагра, воспалительная боль, поясничная радикулопатия, неврома (болезненный рубец), боль, связанная с рассеянным склерозом, расстройства тазового дна, фантомная боль в конечностях, синдром грушевидной мышцы, психогенная боль, синдром корешковой боли, синдром Редера, рефлекторная боль, синдром рефлекторной симпатической

дистрофии, ишиас, боль в пояснично-крестцовом отделе, сколиоз, смещение диска, соматическая боль, стеноз позвоночника, синдром мышечной скованности/синдром скованного человека, боль в культе, симпатически поддерживаемая боль, синдром Толоса-Ханта, хлыстовая травма или боль, связанная с болезнью Лайма.

В некоторых вариантах, представлены способы лечения одного или более симптомов, включая ожирение; мигрень или мигреновая головная боль; и половая дисфункция у мужчин или женщин, включая, без ограничений, половую дисфункцию, вызванную психологическими и/или физиологическими факторами, эректильную дисфункцию, преждевременную эякуляцию, сухость влагалища, отсутствие сексуального возбуждения, невозможность получить оргазм и психо-сексуальную дисфункцию, включая, без ограничений, подавленное сексуальное желание, подавленное сексуальное возбуждение, подавленный женский оргазм, подавленный мужской оргазм, функциональную диспареунию, функциональный вагинизм и атипичную психо-сексуальную дисфункцию.

В некоторых вариантах, представлены способы подавления быстрых движений глаз (БДГ) как во время сна, так и в дневное время.

В некоторых вариантах, в данном изобретении представлен способ подавления или остановки патологического или избыточного БДГ как во время сна, так и в дневное время.

В некоторых вариантах, представлены способы лечения одного или нескольких симптомов, включая катаплексию (внезапные непроизвольные приступы мышечной слабости или паралича во время бодрствования); нарушение сна в ночное время/фрагментации сна, связанное с нарколепсией или другими состояниями; сонный паралич, связанный с нарколепсией или другими заболеваниями; гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации, связанные с нарколепсией или другими состояниями; и избыточную дневную сонливость, связанную с нарколепсией, апноэ во сне или нарушениями посменной работы и другими медицинскими состояниями, такими как рак, синдром хронической усталости и фибромиалгия.

В некоторых вариантах, представлены способы лечения одного или нескольких симптомов расстройства движения, включая акинезии, акинетико-ригидные синдромы, дискинезии и дистонии. Примеры акинезий и акинетико-ригидных синдромов включают болезнь Паркинсона, паркинсонизм, вызванный лекарственными средствами, постэнцефалитный паркинсонизм, вторичный паркинсонизм, синдромы Паркинсон плюс, атипичный паркинсонизм, идиопатический паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, множественную системную атрофию, кортико-базальную дегенерацию, комплекс паркинсонизм-АБС слабоумие и кальцификация ядер головного мозга, паркинсонизм, вызванный медикаментозным лечением (такой как нейролептический паркинсонизм, нейролептический злокачественный синдром, вызванная нейролептиком острая дистония, вызванная нейролептиком острая акатизия, вызванная нейролептиком поздняя дискинезия и медикаментозный постуральный тремор), синдром Жилиа де ля Туретта, эпилепсию, мышечные спазмы и расстройства, связанные с

мышечной спастичностью или слабостью, включая дрожание. Примеры дискинезий включают вызванный лекарственным средством (например, L-DOPA) дискинетический тремор (такой как тремор покоя, постуральный тремор, тремор намерения), хорею (такую как хорея Сиденхэма, болезнь Хантингтона, доброкачественная наследственная хорея, нейроакантоцитоз, симптоматическая хорея, хорея, вызванная лекарственными средствами и гемибаллизм), миоклонус (включая генерализованный миоклонус и очаговый миоклонус), тики (в том числе простые тики, сложные тики и симптоматические тики). Примеры дистоний включают генерализованную дистонию, идиопатическую дистонию, дистонию, вызванную лекарственным средством, симптоматическую дистонию, пароксимальную дистонию, очаговую дистонию, блефароспазм, оромандибулярную дистонию, спазматическую дисфонию, спастическую кривошею, осевую дистонию, дистонический графоспазм и гемиплегическую дистонию. Другие примеры расстройств движения включают стереотипные двигательные расстройства, постоянные (хронические) двигательные расстройства, медикаментозные двигательные расстройства, психогенные двигательные расстройства, психо-индуцированные двигательные расстройства, экстрапирамидные расстройства движения, гиперкинетические расстройства движения, гипокинетические расстройства движения, переменную гемиплегию, синдром Ангельмана, болезнь Галлервордена-Шпатца, атаксию, синдром Ханта, атаксию-телеангиэктазию (синдром Луи-Бара), атаксию Фридриха, наследственную спинальную атаксию, наследственный спинальный склероз, болезнь Мачадо-Джозефа, спинocerebellарную атаксию, прогрессирующую миоклоническую атаксию, атетоз, баллизм, блефароспазм (глазные подергивания), церебральный паралич, позднюю дистонию, позднюю дискинезию, идиопатическую торсионную дистонию, торсионную дистонию, очаговую дистонию, идиопатическую наследственную дистонию, идиопатическую не наследственную дистонию, цервикальную дистонию (спазматическую кривошею), первичную дистонию, орофациальную дистонию, диспраксию, бульбоспинальную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), синдром Шая-Драгена и синдром Стиффа-Персона (Стиффа-Мена).

В некоторых вариантах, представлены способы лечения одного или нескольких симптомов эпилепсии и/или судорог, включая брюшную эпилепсию, малый эпилептический припадок, приобретенную эпилепсию, приобретенную эпилептиформную афазию, синдром Айкарди, болезнь Альперса, синдром Альперса-Хаттенлохера, синдром Ангельмана, доброкачественную очаговую эпилепсию, доброкачественную детскую фокальную эпилепсию, доброкачественную внутричерепную гипертензию, доброкачественную роландическую эпилепсию (ДРЭ), расстройства CDKL5, малые эпилептические припадки в детском возрасте, синдром Ханта, синдром Доуза, синдром Драве, дискогнитивные очаговые эпилептические припадки, эпилепсию с большими припадками, эпилепсию с миоклоническими абсансами, эпилептическую гемиплегию, фебрильные судороги, очаговые судороги, эпилепсию лобной доли, эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими припадками, генетическую эпилепсию,

синдром дефицита Glut1, гипоталамусную гамартому, идиопатическую генерализованную эпилепсию, идиопатические локализованные эпилепсии, частичную идиопатическую эпилепсию, идиопатические судороги, юношеские кратковременные эпилептические припадки, юношескую миоклоническую эпилепсию, болезнь Лафора, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию Лафора, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Лассье-Грэма-Литтла, синдром Леннокса, синдром Леннокса-Гасто, медикаментозно рефрактерную эпилепсию, склероз мезиально-височной доли, миоклонический припадок, неонатальную эпилепсию, эпилепсию затылочной доли, синдром Охтаха, синдром Панайотопулоса, эпилепсию теменной доли, эпилепсию PCDH19, светочувствительную эпилепсию, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию, энцефалит Расмуссена, синдром Расмуссена, рефрактерную эпилепсию, эпилептический припадок, эпилептический статус, синдром Старга-Вебера, симптоматическую генерализованную эпилепсию, симптоматическую частичную эпилепсию, ТВСК-связанный ID синдром, эпилепсию височной доли, судороги височной доли, тонико-клонические судороги, синдром Веста, тремор, мозжечковое дрожание, мозжечковое оттоковое дрожание, интенционное дрожание, эссенциальный тремор, доброкачественный эссенциальный тремор, паркинсонический тремор и постуральный тремор, вызванный приемом лекарств.

В некоторых вариантах, представлены способы лечения одного или более симптомов младенческих спазмов. В некоторых вариантах, представлены способы лечения одного или более симптомов первичной генерализованной эпилепсии.

В некоторых вариантах, представлены способы лечения представлены способы лечения эпилепсии и/или судорог, включая эпилепсию брюшной полости, малый эпилептический припадок, приобретенную эпилепсию, приобретенную эпилептиформную афазию, синдром Айкарди, болезнь Альперса, синдром Альперса-Хаттенлохера, синдром Ангельмана, доброкачественную очаговую эпилепсию, детскую доброкачественную очаговую эпилепсию, доброкачественную внутричерепную гипертензию, доброкачественную роландическую эпилепсию (ДРЭ), CDKL5 расстройства, малый эпилептический припадок у детей, синдром Ханта, синдром Доуза, синдром Драве, дискогнитивные очаговые эпилептические припадки, эпилепсию с большими припадками, эпилепсию с миоклоническими абсансами, эпилептическую гемиплегию, фебрильные судороги, очаговые судороги, эпилепсию лобной доли, эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими припадками, генетическую эпилепсию, синдром дефицита Glut1, гипоталамусную гамартому, идиопатическую генерализованную эпилепсию, идиопатические локализованные эпилепсии, частичную идиопатическую эпилепсию, идиопатические судороги, юношеские кратковременные эпилептические припадки, юношескую миоклоническую эпилепсию, болезнь Лафора, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию Лафора, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Лассье-Грэма-Литтла, синдром Леннокса, синдром Леннокса-Гасто, медикаментозно рефрактерную эпилепсию, склероз мезиально-височной доли, миоклонический припадок, неонатальную эпилепсию, эпилепсию затылочной доли, синдром Охтаха, синдром

Панайотопулоса, эпилепсию теменной доли, эпилепсию PCDH19, светочувствительную эпилепсию, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию, энцефалит Расмуссена, синдром Расмуссена, рефрактерную эпилепсию, эпилептический припадок, эпилептический статус, синдром Старга-Вебера, симптоматическую генерализованную эпилепсию, симптоматическую частичную эпилепсию, ТВСК-связанный ID синдром, эпилепсию височной доли, судороги височной доли, тонико-клонические судороги, синдром Веста, тремор, мозжечковое дрожание, мозжечковое оттоковое дрожание, интенционное дрожание, эссенциальный тремор, доброкачественный эссенциальный тремор, паркинсонический тремор и постуральный тремор, вызванный приемом лекарств.

В некоторых вариантах, представлен способ лечения эпилепсии, включающий введение соединения или композиции, описанных здесь.

В некоторых вариантах, представлены способы лечения неврологического и/или психиатрического заболевания и расстройства, описанного здесь, включающий введение соединения, описанного здесь, в сочетании с одним или более фармацевтическими агентами. Подходящие фармацевтические агенты, которые могут применяться в сочетании с соединениями в соответствии с данным изобретением, включают антипаркинсонические лекарственные средства, лекарственные средства от болезни Альцгеймера, антидепрессанты, антипсихотические агенты, антиишемические агенты, супрессоры ЦНС, антихолинергические агенты, ноотропы, препараты, принимаемые при эпилепсии, препараты, принимаемые при проблемах с вниманием (например, СДВ/СДВГ), снотворные препараты, препараты, способствующие бодрствованию и препараты против боли. В некоторых вариантах, подходящими фармацевтическими агентами являются транквилизаторы.

Подходящие антипаркинсонические лекарственные средства включают допамин-заместительную терапию (например, L-DOPA, карбидопа, ингибиторы COMT, такие как энтакапон или толкапон), агонисты допамина (например агонисты D1, агонисты D2, смешанные агонисты D1/D2, бромкриптин, перголид, каберголин, ропинирол, прамипексол, пирибедил или апоморфин в сочетании с домперидоном), антагонисты гистамина H2, ингибиторы моноаминоксидазы (такие как селегилин, разагилин, сафинамид и транилципромин), определенные атипичные антипсихотические агенты, такие как пимавансерин (не допаминергический атипичный антипсихотический агент и обратный агонист рецептора серотонина 5-HT2A) и амантадин.

В некоторых вариантах, описанные здесь соединения могут быть использованы в сочетании с леводопа (с или без селективного ингибитора экстрацеребральной декарбоксилазы, такого как карбидопа или бенсеразид), антихолинергическими средствами, такими как бипериден (необязательно в виде его гидрохлорида или лактата) и гидрохлорид тригексифенидил(бензгексила), ингибиторами COMT, такими как энтакапон или толкапон, ингибиторами MAO A/B, антиоксидантами, антагонистами рецепторов аденозина A2a, холинергическими агонистами, антагонистами рецепторов NMDA, антагонистами рецептора серотонина и агонистами рецептора допамина, такими как

алентемол, бромкриптин, фенолдопам, лисурид, наксаголид, перголид и прамипексол. Должно быть понятно, что агонист допамина может быть в форме фармацевтически приемлемой соли, например, гидробромида алентемола, мезилата бромкриптина, мезилата фенолдопама, гидрохлорида наксаголида и мезилата перголида. Лисурид и прамипексол обычно используются в не солевой форме.

Подходящие лекарственные средства от болезни Альцгеймера включают ингибиторы бета-секретазы, ингибиторы гамма-секретазы, ингибиторы холинэстеразы, такие как донепезил, галантамин или ривастигмин, ингибиторы редуктазы HMG-CoA, НПВП, включая ибупрофен, витамин Е и анти-амилоидные антитела. В некоторых вариантах, лекарственным средством от болезни Альцгеймера является мемантин.

Подходящие антидепрессанты и анти-тревожные агенты включают ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (включая трициклические соединения третичного амина и трициклические соединения вторичного амина), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (RIMA), ингибиторы повторного поглощения серотонина и норадреналина (SNRI), антагонисты кортиколиберина (CRF), антагонисты α -адренорецептора, антагонисты рецептора нейрокина-1, атипичные антидепрессанты, бензодиазепины, агонисты или антагонисты 5-HT_{1A}, особенно частичные агонисты 5-HT_{1A} и антагонисты кортиколиберина (CRF).

Специфические подходящие антидепрессанты и антитревожные агенты включают амитриптилин, кломипрамин, доксефин, имипрамин и тримипрамин; амоксапин, дезипрамин, циталопрам, эсциталопрам, мапротилин, нортриптилин и протриптилин; флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин; изокарбоксазид, фенолзин, транилципромин и селегилин; моклобемид; венлафаксин; десвенлафаксин, дулоксетин; апрепитант; бупропион, вилазодон, миртазапин, литий, нефазодон, тразодон и виллоксазин; алпразолам, хлордiazепоксид, клоназепам, хлоразепат, diaзепам, галазепам, лоразепам, оксазепам и празепам; буспирон, флесиноксан, гепирон и ипсапирон, ребоксетин, вортиоксетин, клоразепат и их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах, подходящими антидепрессантами и антитревожными агентами являются трианептин или его фармацевтически приемлемые соли.

Подходящие антипсихотические агенты и агенты, стабилизирующие настроение включают антагонисты D₂, антагонисты 5HT_{2A}, атипичные антипсихотические агенты, литий и противосудорожные агенты.

Конкретные подходящие анти-психотические и стабилизирующие настроение агенты включают хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, амисульприд, перфеназин, тиоридазин, трифлуоперазин, арипипразол, азенапин, клозапин, оланзапин, палиперидон, брекспипразол, палиперидон, карипразин, пимавансерин, иллоперидон, луматеперон, MIN-101, кветиапин, рисперидон, zipразидон, луразидон, флупентиксол, левомепромазин, перициазин, перфеназин, пимозид, прохлорперазин, цуклопентиксол, оланзапин и флуоксетин, литий, карбамазепин, ламотригин, вальпроевую кислоту, изоперидон,

тиотиксен, габапентин, тиагабин и их фармацевтически приемлемые соли.

Подходящие противоэпилептические лекарственные средства включают леветирацетам, окскарбазепин, клобазам, ретигабин, зонисамид, фелбамат, эскликарбазепина ацетат, лакозамид, карбамазепин, тиагабин, метсуксимид, прогабид, вальпроевую кислоту, ламотригина, бриварацетам, рефинамид, топирамид и перампанел.

Подходящие препараты для лечения проблем внимания включают метилфенидат, атомоксетин, гуанфацин, D-амфетамин, лиздексамфетамин, метиламфетамин и клонидин.

Подходящие снотворные средства включают рамелтеон, триазолам, зопиклон, эзопиклон, золпидем, темазепам и тразодон.

Подходящие лекарства, способствующие бодрствованию, включают модафинил, D-амфетамин, кофеин и армодафинил.

Подходящие лекарства против боли включают декстрометорфан, тапентадол, бупренорфин, кодеин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, морфин, налоксегол, оксикодон, трамадол, габапентил, дифлупреднат, прегабалин, ацетилсалициловую кислоту, бромфенак, диклофенак, дифлунизал, индометацин, кеторолак, меоксикан и напроксен. В некоторых вариантах соединения в соответствии с данным изобретением можно использовать в сочетании с другими видами терапии. Подходящие методы лечения включают психотерапию, когнитивно-поведенческую терапию, электросудорожную терапию, транскраниальную магнитную стимуляцию, стимуляцию блуждающего нерва и глубокую стимуляцию мозга.

Точное требуемое количество зависит от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести состояния, конкретного агента, способа его введения и подобных. Описанные здесь соединения, предпочтительно, составляют в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозирования. Выражение "единичная дозированная форма" в данном описании относится к физически отдельной единице агента, подходящего для лечимого субъекта. Должно быть понятно, однако, что общая суточная доза соединений и композиций, описанных здесь, определяется лечащим врачом с медицинской точки зрения.

Фармацевтически приемлемые композиции, описанные здесь, могут вводиться человеку и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, внутривагинально, внутрибрюшинно, местно (например, в виде порошков, мазей или капель), буккально, сублингвально, в виде перорального или назального спрея, или тому подобного, в зависимости от тяжести инфекции, которую лечат. В некоторых вариантах, описанные здесь соединения могут вводиться перорально или парентерально в дозе от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг и, предпочтительно, от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для получения желаемого терапевтического эффекта.

В некоторых вариантах, сочетание двух или более терапевтических агентов может быть введено вместе с соединениями, описанными здесь. В некоторых вариантах, сочетание трех или более терапевтических агентов может быть введено вместе с

соединениями, описанными здесь.

Другие примеры агентов, с которыми также могут быть объединены соединения, описанные здесь, включают: витамины и пищевые добавки, противорвотные средства (например, антагонисты 5-HT₃ рецептора, антагонисты допамина, антагонисты рецептора NK1, антагонисты рецептора гистамина, каннабиноиды, бензодиазепины или антихолинергические средства), агенты для лечения рассеянного склероза (РС), такие как бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®, далфампридин, алемтузумаб), Copaxone® и митоксантрон; лекарственные средства для болезни Хантингтона, такие как тетрабеназин; лекарственные средства для астмы, такие как албутерол и Singulair®; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, блокаторы ФНО, IL-1 RA, азатиоприн и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммунодепрессивные агенты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолат мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы МАО, интерфероны, противосудорожные препараты, блокаторы ионных каналов, рилузол, агенты для лечения сердечнососудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины, фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина, секвестранты желчных кислот и ниацин; агенты для лечения заболеваний печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения заболеваний крови, такие как кортикостероиды, противолейкозные агенты и факторы роста; агенты для лечения иммунодефицитных расстройств, такие как гамма-глобулин; и антидиабетические средства, такие как бигуаниды (метформин, фенформин, буформин), тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон, троглитазон), сульфонилмочевины (толбутамид, ацетогексамид, толазамид, хлорпропамид, глипизид, глибурид, глимепирид, гликлазид), меглитиниды (репаглинид, натеглинид), ингибиторы альфа-глюкозидазы (миглитол, акарбоза), имитаторы инкретина (экзенатид, лираглутид, таспоглутид), аналоги желудочного ингибирующего пептида, ингибиторы DPP-4 (вильдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин), аналоги амилина (прамлинтид) и инсулин и аналоги инсулина.

В некоторых вариантах, описанное здесь соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в сочетании с антисмысловым агентом, моноклональным или поликлональным антителом или терапевтическим агентом кРНК.

Эти дополнительные агенты могут вводиться отдельно от композиции, содержащей соединение, описанное здесь, как часть схемы многодозового введения. Альтернативно, эти агенты могут быть частью единичной дозированной формы, смешанные вместе с соединением, описанным здесь, в одной композиции. При введении в качестве части схемы многодозового введения, два активных агента могут вводиться одновременно, последовательно или в течение промежутка времени друг от друга, обычно в течение пяти часов друг от друга.

В данном описании термин "сочетание", "объединенный" и подобные термины относятся к одновременному ли последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с данным изобретением. Например, описанное здесь соединение может вводиться с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных дозированных формах или вместе с одной дозированной форме. Следовательно, здесь представлена единичная дозированная форма, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. Следовательно, здесь представлена единичная дозированная форма, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый эксципиент (например, носитель, адъювант или наполнитель).

Количество обоих, соединения, описанного здесь, и дополнительного терапевтического агента (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые могут быть объединены с носителями для получения единичной дозированной формы, варьируется в зависимости от лечимого хозяина и конкретного режима введения. В некоторых вариантах, описанные здесь композиции составлены так, чтобы могла быть введена доза 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки изобретения.

В тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, этот дополнительный терапевтический агент и соединение, описанное здесь, могут действовать синергетически. Следовательно, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях будет меньше, чем требуется при монотерапии с применением только этого терапевтического агента. В таких композициях может быть введена доза 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки дополнительного терапевтического агента.

Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в описанных здесь композициях, составляет не более того количества, которое обычно вводят в композиции, содержащей этот терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно, количество дополнительного терапевтического агента в описанных здесь композициях составляет от около 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей этот агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

В некоторых вариантах, представлено лекарственное средство, содержащее, по крайней мере, одно соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. В некоторых вариантах, представлено лекарственное средство, содержащее, по крайней мере, одно соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент (например, носитель, адъювант или наполнитель).

В некоторых вариантах, представлено применение соединения формулы I или его

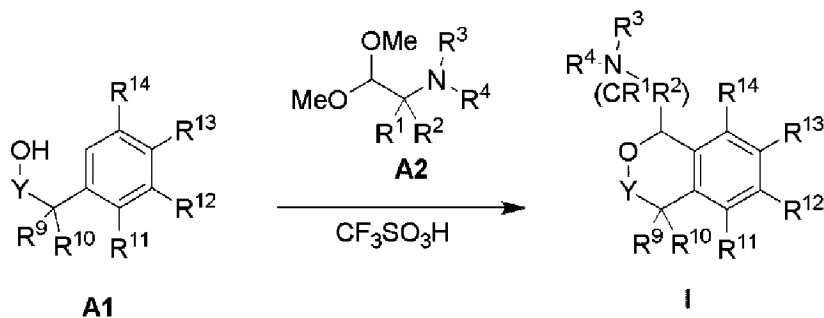
фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения неврологических и/или психиатрических расстройств.

Общие схемы

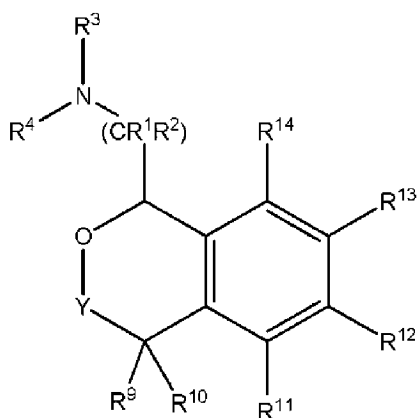
Приведенные ниже схемы представляют примерные способы синтеза для получения соединений, представленных здесь. Специалист в данной области техники поймет, что аналогичные способы могут быть использованы для получения соединений, представленных здесь. Другими словами, специалист в данной области техники должен понимать, что для получения желаемого варианта могут быть использованы подходящие корректировки реагентов, защитных групп, условий реакции, последовательности реакций, способов очистки и условий хирального разделения. Реакции могут быть масштабированы вверх или вниз, чтобы соответствовать количеству продукта, который должен быть получен. В некотором варианте, соединения формулы I могут быть получены в соответствии со схемами, представленными здесь (*например*, схемы А-С и 1-30), с использованием подходящих исходных материалов, известных в данной области техники и/или доступных из коммерческого источника. В одном варианте, исходные материалы со схем, представленных здесь (*например*, схем А-С и 1-30), могут быть получены из коммерчески доступных соединений с использованием процедур и условий, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах, представлен способ получения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Как показано на схеме А ниже, реакция подходяще замещенного соединения A1 с подходяще замещенным аминокеталем диметилацеталем A2 в присутствии трифторэтансульфоновой кислоты дает соединения формулы I. Следовательно, в некоторых вариантах, представлен способ получения соединения формулы I.

Схема А

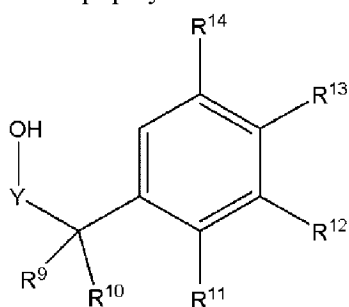


В некоторых вариантах, представлен способ получения соединения формулы I



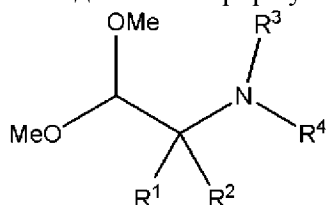
Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие соединения формулы A1



Формула A1

с соединением формулы A2



Формула A2

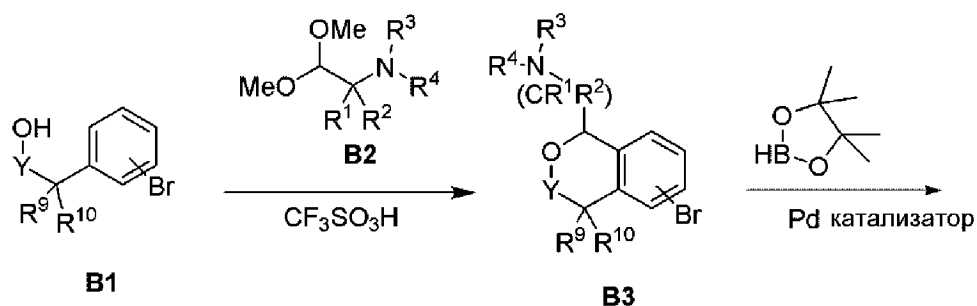
и трифторметансульфоновой кислотой,

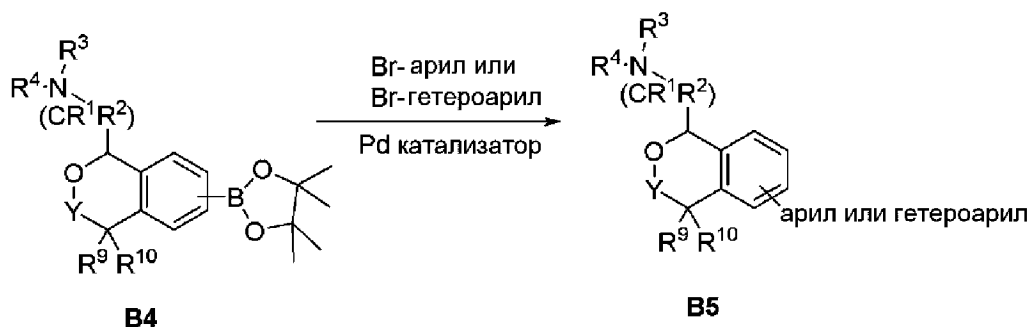
где R¹, R², R³, R⁴, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ такие, как определены здесь.

В некоторых вариантах, соединением формулы A1 является фенэтиловый спирт, фенилпропиловый спирт или фенилбутиловый спирт.

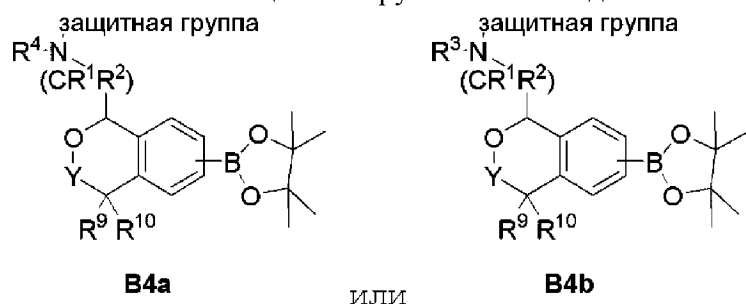
В некоторых вариантах, представленные здесь соединения могут быть получены согласно схеме В, показанной ниже.

Схема В





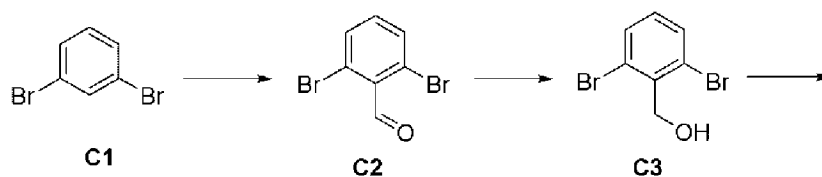
Более конкретно, соединение B1 взаимодействует с соединением B2 и трифторметансульфоновой кислотой с получением соединения B3. Соединение B3 может сочетаться с 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом в присутствии палладиевого катализатора с получением соединения B4. Соединение D1 может сочетаться с арилбромидом или гетероарилбромидом с получением соединения B5. В некоторых вариантах, способ получения соединений, представленных здесь, может включать применением промежуточного соединения, которое содержит одну или более защитных групп. Например, NR^3R^4 группа соединения B4 может быть защищено с получением соединения B4a с NR^3 -защитной группой или соединения B4b с NR^4 -защитной группой:

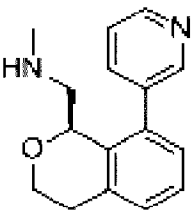
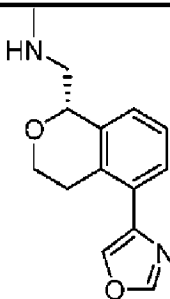
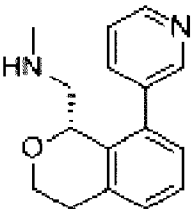
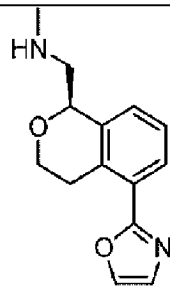
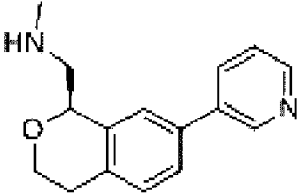
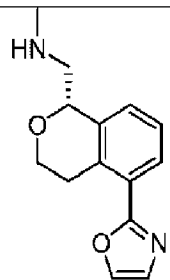
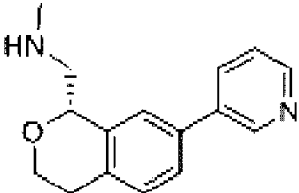
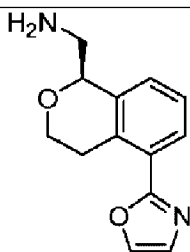
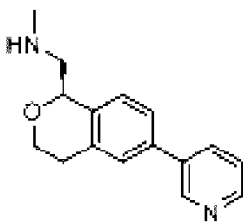
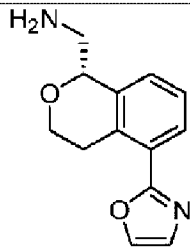
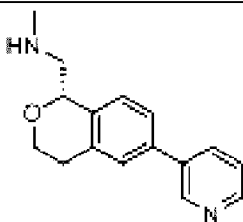
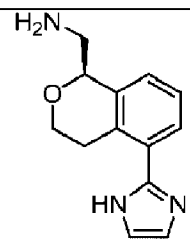


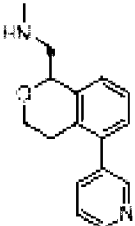
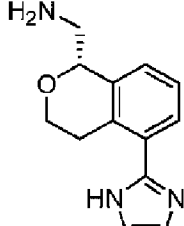
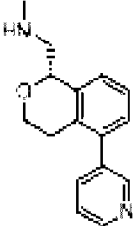
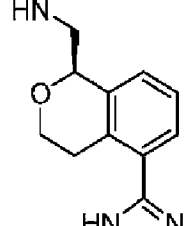
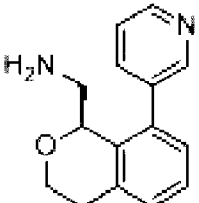
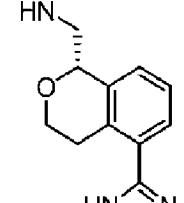
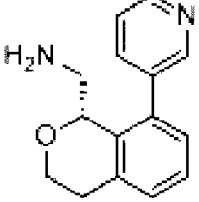
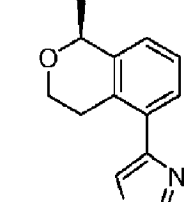
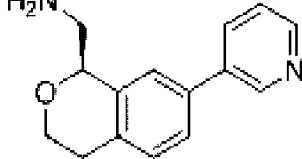
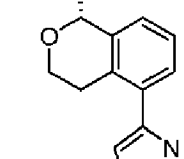
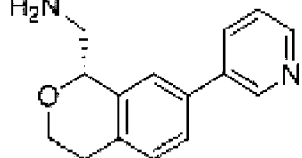
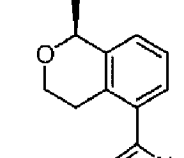
В некоторых вариантах, защитной группой является Вос. Защитная группа может быть удалена способами, хорошо известными в данной области техники.

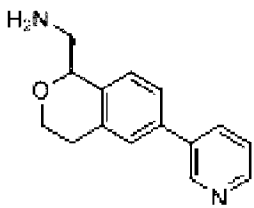
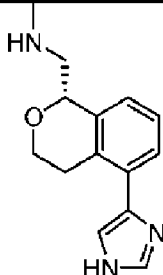
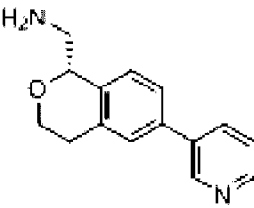
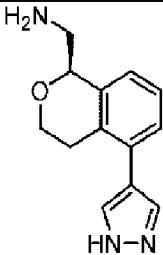
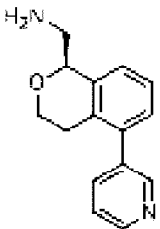
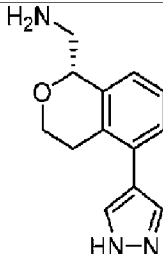
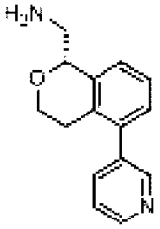
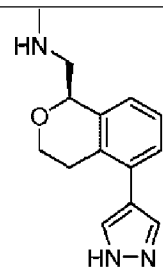
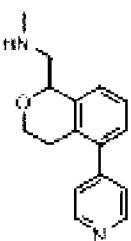
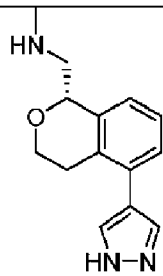
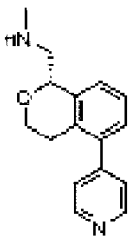
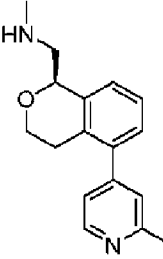
В некоторых вариантах, представленные здесь соединения могут быть получены согласно схеме С ниже.

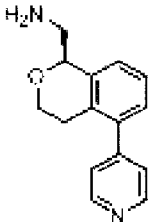
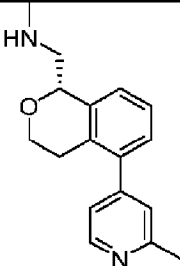
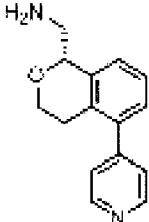
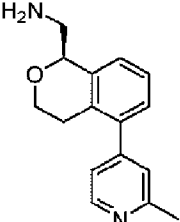
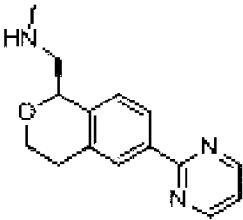
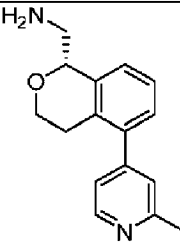
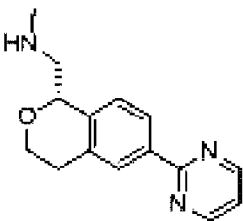
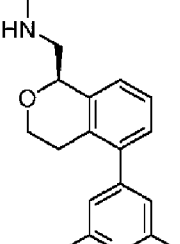
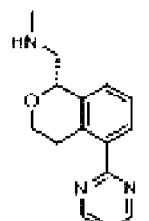
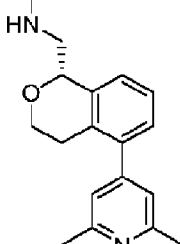
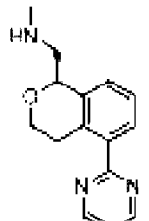
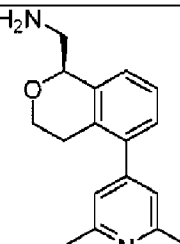
Схема С

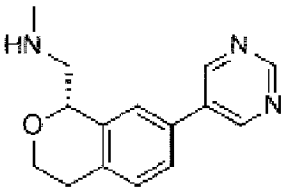
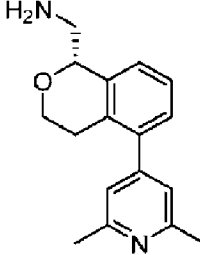
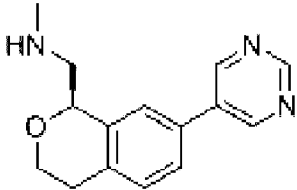
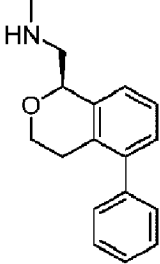
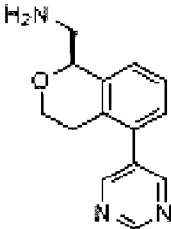
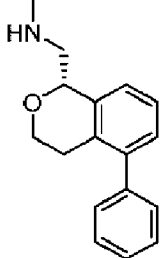
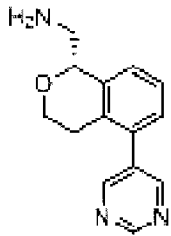
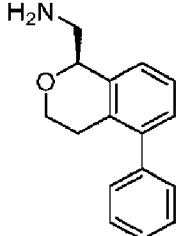
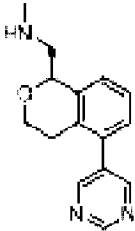
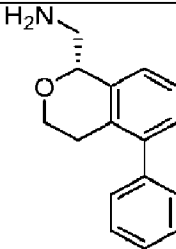
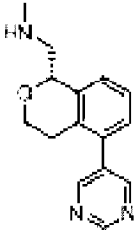
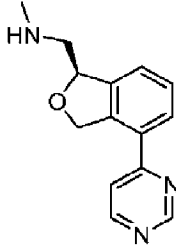


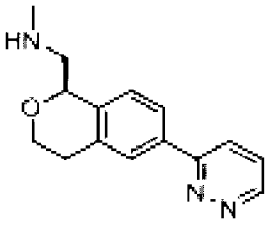
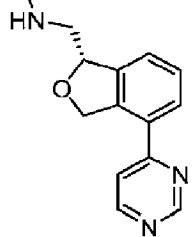
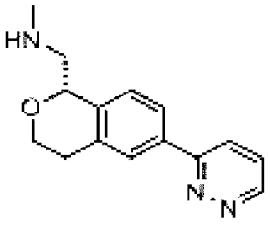
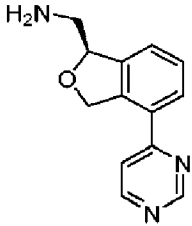
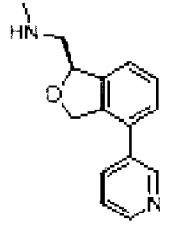
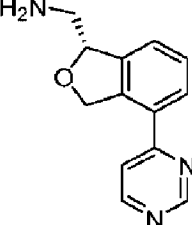
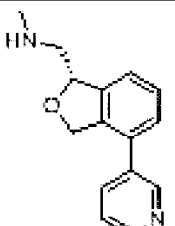
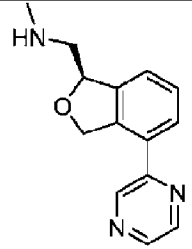
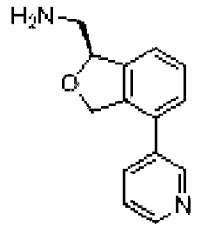
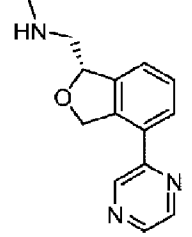
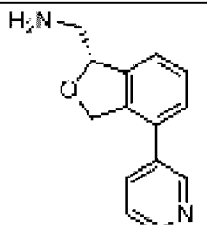
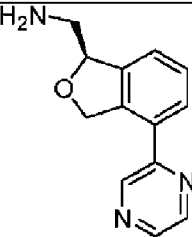
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	1		103
	2		104
	3		105
	4		106
	5		107
	6		108

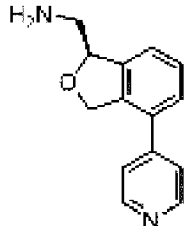
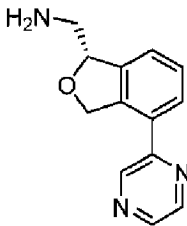
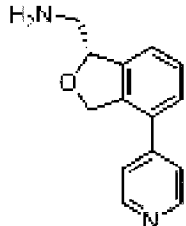
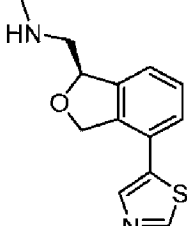
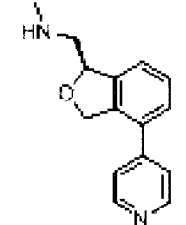
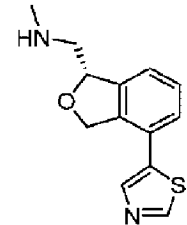
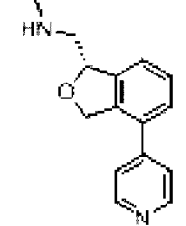
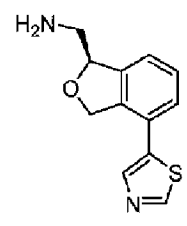
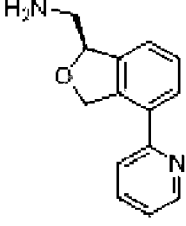
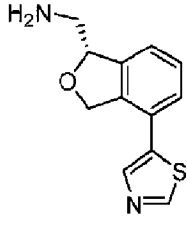
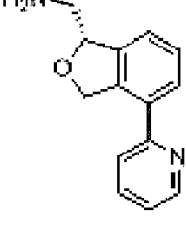
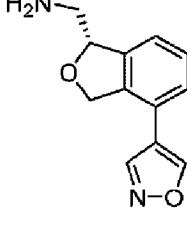
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	7		109
	8		110
	9		111
	10		112
	11		113
	12		114

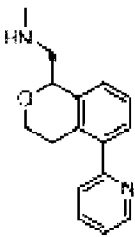
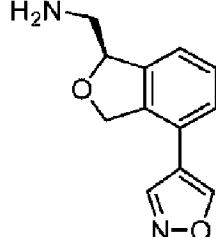
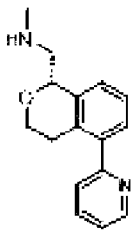
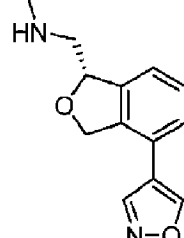
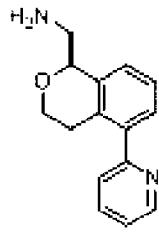
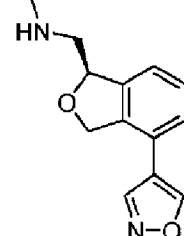
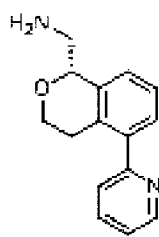
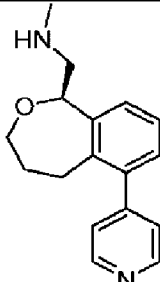
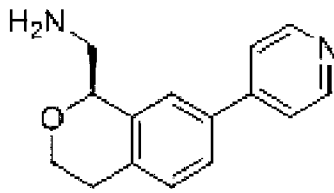
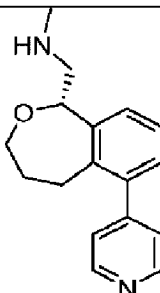
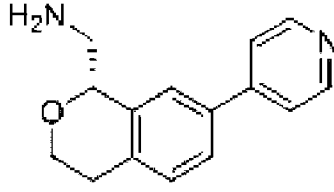
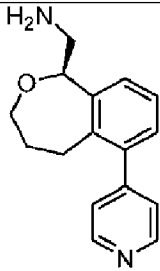
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	13		115
	14		116
	15		117
	16		118
	17		119
	18		120

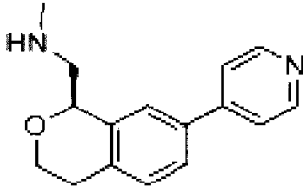
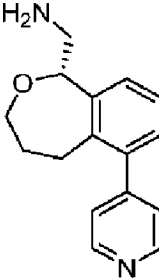
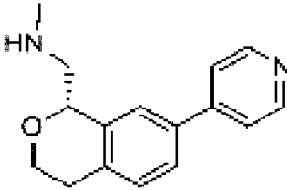
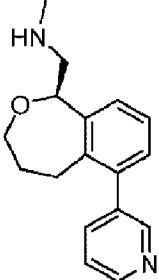
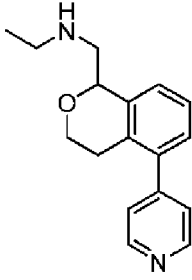
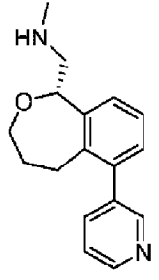
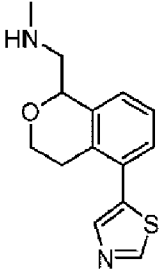
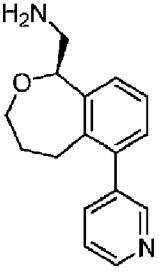
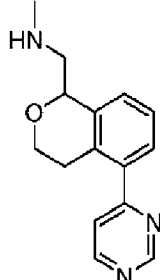
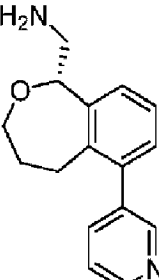
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	19		121
	20		122
	21		123
	22		124
	23		125
	24		126

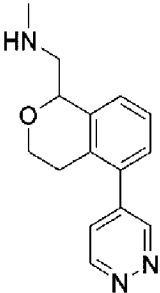
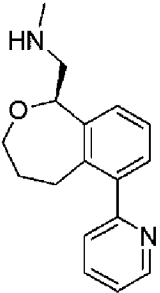
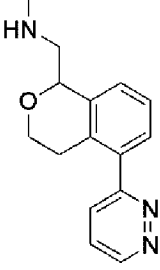
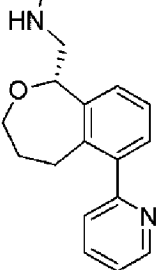
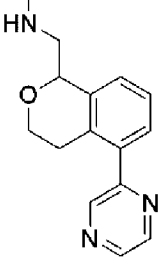
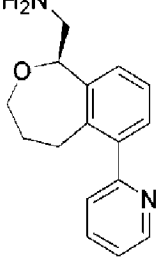
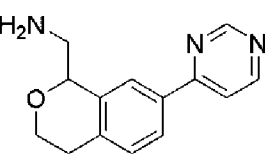
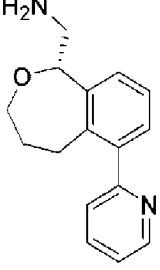
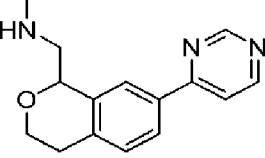
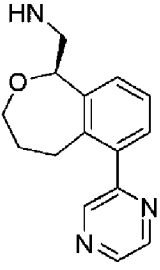
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	25		127
	26		128
	27		129
	28		130
	29		131
	30		132

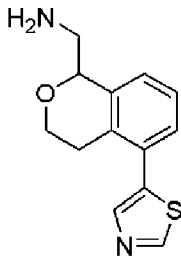
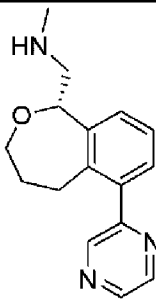
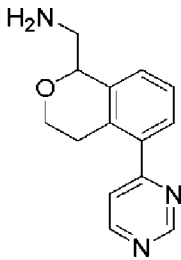
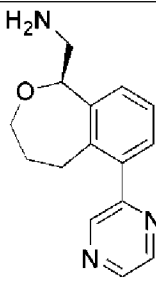
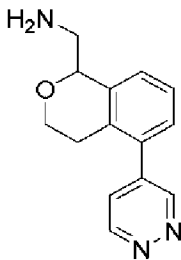
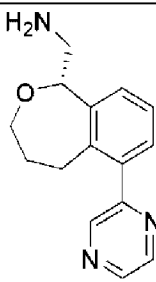
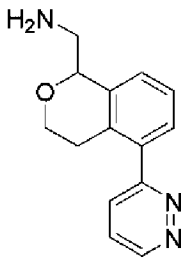
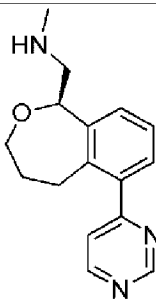
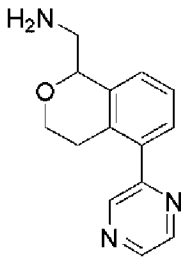
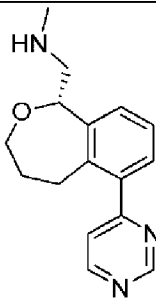
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	31		133
	32		134
	33		135
	34		136
	35		137
	36		138

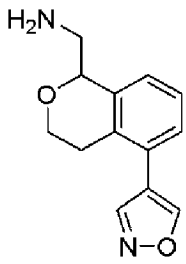
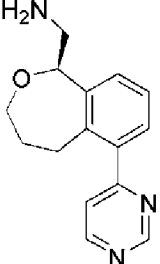
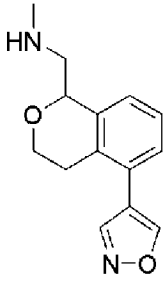
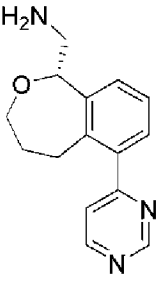
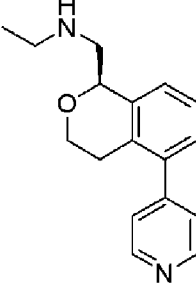
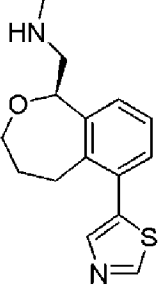
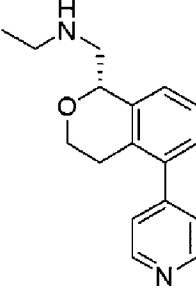
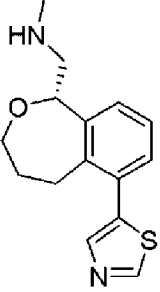
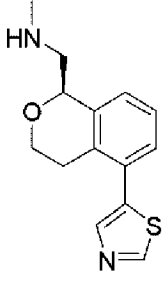
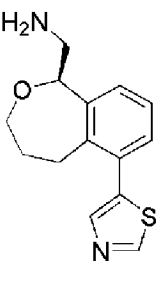
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	37		139
	38		140
	39		141
	40		142
	41		143
	42		144

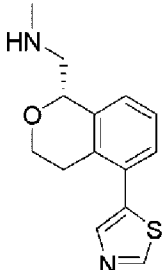
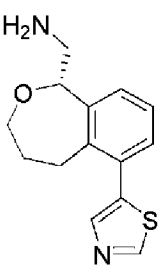
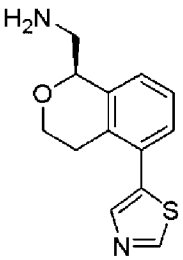
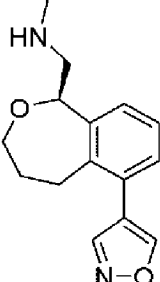
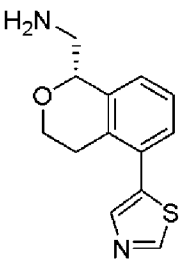
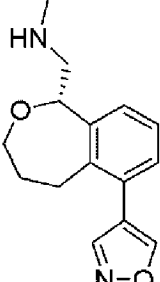
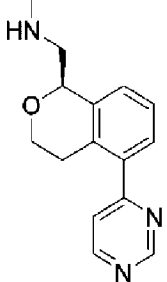
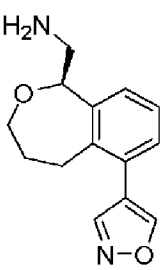
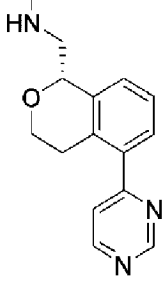
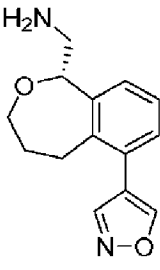
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	43		145
	44		146
	45		147
	46		148
	47		149
	48		150

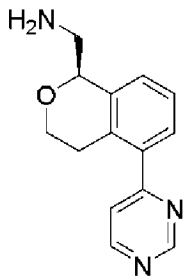
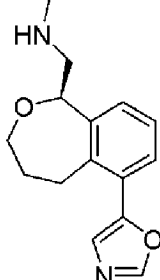
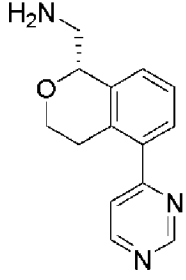
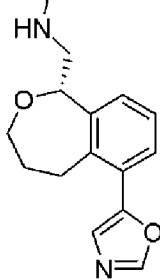
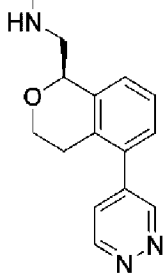
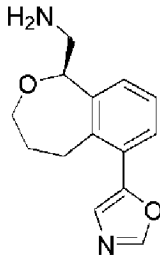
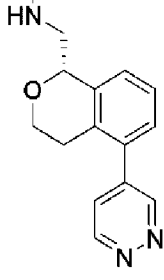
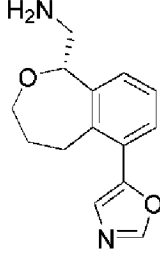
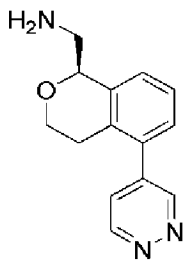
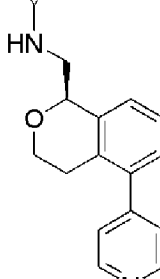
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	49		151
	50		152
	51		153
	52		154
	53		155

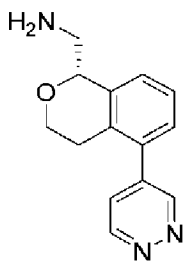
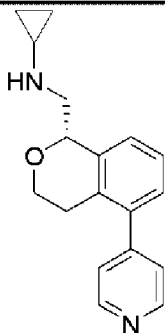
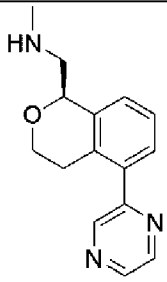
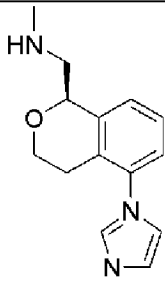
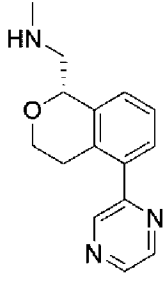
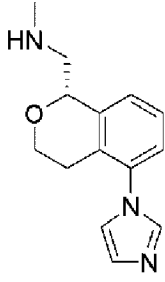
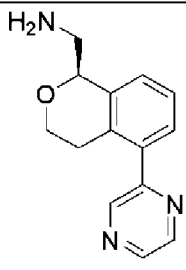
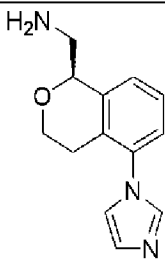
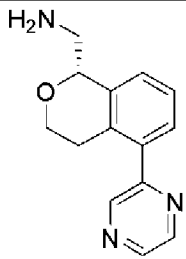
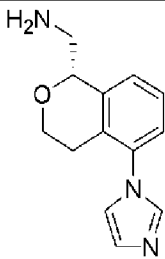
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	54		156
	55		157
	56		158
	57		159
	58		160

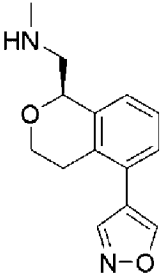
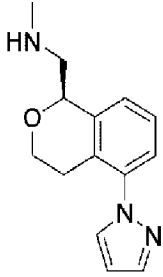
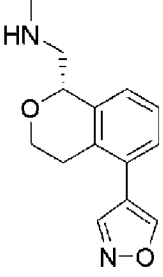
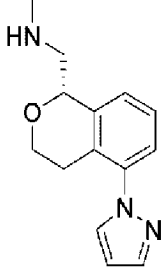
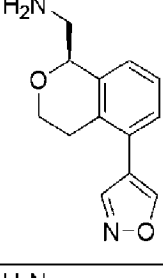
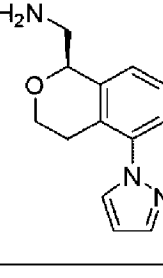
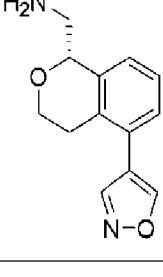
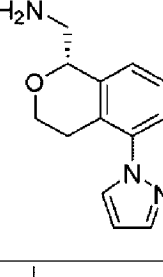
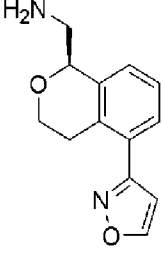
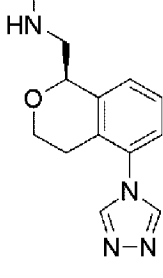
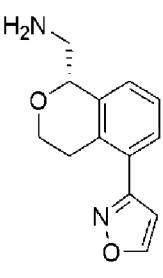
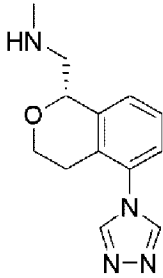
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	59		161
	60		162
	61		163
	62		164
	63		165

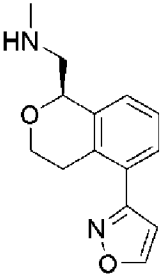
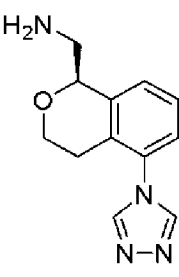
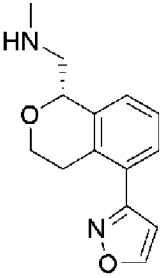
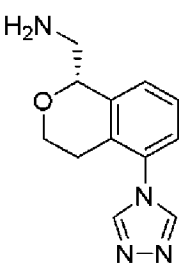
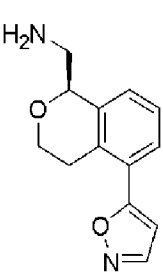
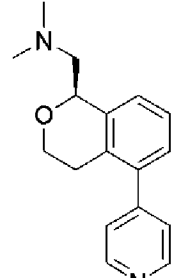
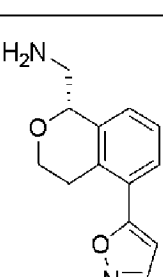
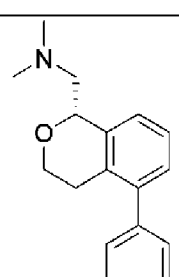
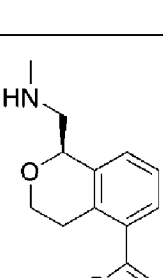
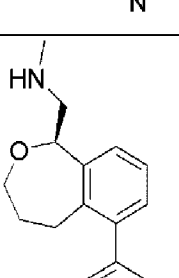
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	64		166
	65		167
	66		168
	67		169
	68		170

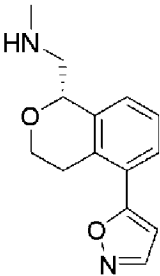
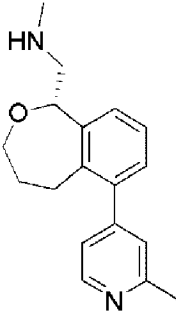
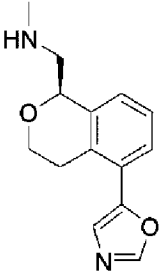
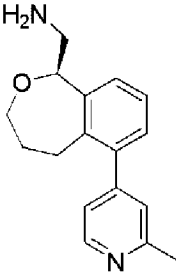
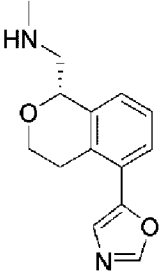
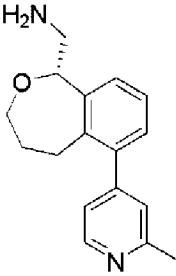
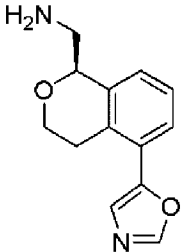
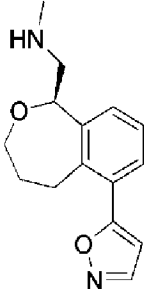
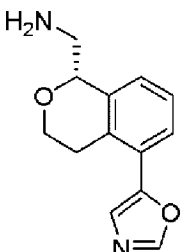
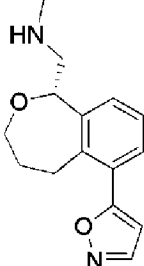
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	69		171
	70		172
	71		173
	72		174
	73		175

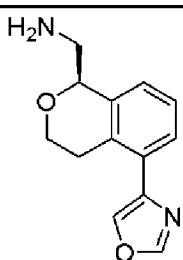
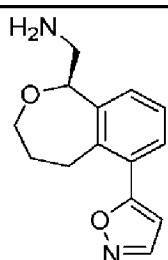
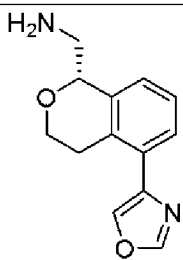
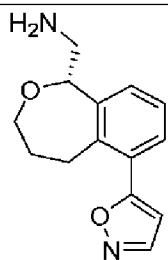
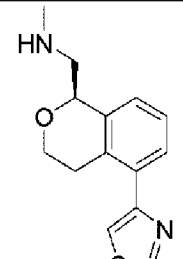
Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	74		176
	75		177
	76		178
	77		179
	78		180

Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	79		181
	80		182
	81		183
	82		184
	83		185

Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	84		186
	85		187
	86		188
	87		189
	88		190
	89		191

Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	90		192
	91		193
	92		194
	93		195
	94		196

Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	95		197
	96		198
	97		199
	98		200
	99		201

Структура	Соединение №	Структура	Соединение №
	100		202
	101		203
	102		

Соединения из таблицы А могут быть получены в виде их фармацевтически приемлемых солей. Например, соединение в таблице А может быть получено в виде гидрохлорида, такого как соль моно-хлористоводородной кислоты или соль ди-хлористоводородной кислоты. Получение соединений в виде свободного основания или его соли подробно описано в примерах ниже.

Таблица В

Соединение №	Химическое наименование
1	(R)-N-Метил-1-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина бис-гидрохлорид
2	(S)-N-Метил-1-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина бис-гидрохлорид
3	(R)-N-Метил-1-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина дигидрохлорид
4	(S)-N-метил-1-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина дигидрохлорид
5	(R)-N-Метил(6-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина бис-гидрохлорид

6	(S)-N-метил(6-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина бис-гидрохлорид
7	(R)-N-Метил(5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина бис-гидрохлорид
8	(S)-N-Метил(5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина бис-гидрохлорид
9	(R)-(8-(Пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
10	(S)-(8-(Пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
11	(R)-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
12	(S)-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
13	(R)- <i>трет</i> -Бутил (6-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамата гидрохлорид
14	(S)- <i>трет</i> -Бутил (6-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамата гидрохлорид
15	(R)-(5-(Пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
16	(S)-(5-(Пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
17	(R)-N-Метил(5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина дигидрохлорид
18	(S)-N-Метил(5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина дигидрохлорид
19	(R)-(5-(Пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
20	(S)-(5-(Пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
21	(R)-N-Метил-1-(6-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
22	(S)-N-Метил-1-(6-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
23	(S)-N-Метил-1-(5-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
24	(R)-N-Метил-1-(5-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
25	(S)-N-Метил-1-(7-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
26	(R)-N-Метил-1-(7-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид

27	(R)-(5-(Пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
28	(S)-(5-(Пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
29	(R)-N-Метил-1-(5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
30	(S)-N-Метил-1-(5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
31	(R)-N-Метил-1-(6-(пиридазин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
32	(S)-N-Метил-1-(6-(пиридазин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
33	(R)-N-Метил-1-(4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид
34	(S)-N-Метил-1-(4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид
35	(R)-(4-(Пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид
36	(S)-(4-(Пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид
37	(R)-(4-(Пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид
38	(S)-(4-(Пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид
39	(R)-N-Метил-1-(4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид
40	(S)-N-Метил-1-(4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид
41	(R)-(4-(Пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина
42	(S)-(4-(Пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина
43	(R)-N-Метил-1-(5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
44	(S)-N-Метил-1-(5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
45	(R)-(5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
46	(S)-(5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид

47	(R)-(7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
48	(S)-(7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
49	(R)-N-Метил-1-(7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
50	(S)-N-Метил-1-(7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
51	N-((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)этанамин
52	N-Метил-1-(5-(тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
53	N-Метил-1-(5-(пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
54	N-Метил-1-(5-(пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
55	N-Метил-1-(5-(пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
56	N-Метил-1-(5-(пиразин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
57	7-(Пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
58	N-Метил-1-(7-(пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
59	(5-(Тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
60	(5-(Пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
61	(5-(Пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
62	(5-(Пиридазин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
63	(5-(Пиразин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
64	(5-(Изоксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
65	1-(5-(Изоксазол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
66	(R)-N-((5-(Пиридин-4-ил) изохроман-1-ил)метил)этанамин гидрохлорид
67	(S)-N-((5-(Пиридин-4-ил) изохроман-1-ил)метил)этанамин гидрохлорид
68	(R)-N-Метил-1-(5-(тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
69	(S)-N-Метил-1-(5-(тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина

	гидрохлорид
70	(R)-(5-(Тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
71	(S)-(5-(Тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
72	(R)-N-Метил-1-(5-(пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
73	(S)-N-Метил-1-(5-(пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
74	(R)-(5-(Пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
75	(S)-(5-(Пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
76	(R)-N-Метил-1-(5-(пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
77	(S)-N-Метил-1-(5-(пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
78	(R)-(5-(Пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
79	(S)-(5-(Пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
80	(R)-N-Метил-1-(5-(пиразине-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина
81	(S)-N-Метил-1-(5-(пиразине-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина
82	(R)-(5-(Пиразин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
83	(S)-(5-(Пиразин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
84	(R)-1-(5-(Изоксазол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
85	(S)-1-(5-(Изоксазол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
86	(R)-(5-(Изоксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
87	(S)-(5-(Изоксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
88	(R)-(5-(Изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
89	(S)-(5-(Изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
90	(R)-1-(5-(Изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
91	(S)-1-(5-(Изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
92	(R)-(5-(Изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
93	(S)-(5-(Изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
94	(R)-1-(5-(Изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамин

95	(S)-1-(5-(Изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина
96	(R)-N-Метил-1-(5-(оксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
97	(S)-N-Метил-1-(5-(оксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
98	(R)-(5-(Оксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
99	(S)-(5-(Оксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
100	(R)-(5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
101	(S)-(5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
102	(R)-N-метил-1-(5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
103	(S)-N-метил-1-(5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
104	(R)-N-Метил-1-(5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
105	(S)-N-метил-1-(5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина дигидрохлорид
106	(R)-(5-(Оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
107	(S)-(5-(Оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
108	(R)-(5-(1H-Имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
109	(S)-(5-(1H-Имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
110	(R)-1-(5-(1H-Имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
111	(S)-1-(5-(1H-Имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
112	(R)-(5-(1H-Имидазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
113	(S)-(5-(1H-Имидазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
114	(R)-1-(5-(1H-имидазол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
115	(S)-1-(5-(1H-имидазол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
116	(R)-(5-(1H-пиразол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
117	(S)-(5-(1H-пиразол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
118	(R)-1-(5-(1H-пиразол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина

	гидрохлорид
119	(S)-1-(5-(1H-пиразол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
120	(R)-N-Метил-1-(5-(2-метилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
121	(S)-N-Метил-1-(5-(2-метилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
122	(R)-(5-(2-Метилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
123	(S)-(5-(2-Метилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
124	(R)-1-(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина дигидрохлорид
125	(S)-1-(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина дигидрохлорид
126	(R)-1-(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина дигидрохлорид
127	(S)-1-(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина дигидрохлорид
128	(R)-N-Метил-1-(5-фенилизохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
129	(S)-N-Метил-1-(5-фенилизохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
130	(R)-(5-Фенилизохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
131	(S)-(5-Фенилизохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
132	(R)-N-метил-1-(4-(пиримидин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамин
133	(S)-N-метил-1-(4-(пиримидин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамин
134	(R)-(4-(пиримидин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамин
135	(S)-(4-(пиримидин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамин
136	(R)-N-метил-1-(4-(пиразин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамин
137	(S)-N-метил-1-(4-(пиразин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамин
138	(R)-(4-(пиразин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамин

139	(S)-(4-(пиразин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанами́н
140	(R)-N-метил-1-(4-(тиазол-5-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанами́н
141	(S)-N-метил-1-(4-(тиазол-5-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанами́н
142	(R)-(4-(тиазол-5-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанами́н
143	(S)-(4-(тиазол-5-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина
144	(S)-(4-(изоксазол-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанами́н
145	(R)-(4-(изоксазол-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанами́н
146	(S)-1-(4-(изоксазол-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-N-метилметанами́н
147	(R)-1-(4-(изоксазол-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-N-метилметанами́н
148	(R)-N-Метил-1-(6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанами́н
149	(S)-N-метил-1-(6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанами́н
150	(R)-(6-(Пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанами́н
151	(S)-(6-(Пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанами́н
152	(R)-N-метил-1-(6-(пиридин-3-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанами́н
153	(S)-N-метил-1-(6-(пиридин-3-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанами́н
154	(R)-(6-(пиридин-3-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанами́н
155	(S)-(6-(пиридин-3-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанами́н
156	(R)-N-Метил-1-(6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид
157	(S)-N-Метил-1-(6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид
158	(R)-(6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-

	ил)метанамина гидрохлорид
159	(S)-(6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид
160	(R)-N-метил-1-(6-(пиразин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамин
161	(S)-N-метил-1-(6-(пиразин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамин
162	(R)-(6-(пиразин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамин
163	(S)-(6-(пиразин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамин
164	(R)-N-Метил-1-(6-(пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид
165	(S)-N-Метил-1-(6-(пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид
166	(R)-(6-(Пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамин
167	(S)-(6-(Пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамин
168	(R)-N-Метил-1-(6-(тиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид
169	(S)-N-Метил-1-(6-(тиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид
170	(R)-(6-(Тиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид
171	(S)-(6-(Тиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид
172	(R)-1-(6-(изоксазол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)-N-метилметанамин
173	(S)-1-(6-(изоксазол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)-N-метилметанамин
174	(R)-(6-(изоксазол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамин
175	(S)-(6-(изоксазол-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-

	ил)метанамин
176	метил({[(1R)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил })амина гидрохлорид
177	метил({[(1S)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил })амина гидрохлорид
178	1-[(1R)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метанамина гидрохлорид
179	1-[(1S)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метанамина гидрохлорид
180	(R)-N-((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)циклопропанамина гидрохлорид
181	(S)-N-((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)циклопропанамина гидрохлорид
182	(R)-1-(5-(1H-имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
183	(S)-1-(5-(1H-имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
184	(R)-(5-(1H-имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
185	(S)-(5-(1H-имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
186	(R)-1-(5-(1H-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамин
187	(S)-1-(5-(1H-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамин
188	(R)-(5-(1H-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
189	(S)-(5-(1H-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
190	(R)-1-(5-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамин
191	(S)-1-(5-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамин
192	(R)-(5-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамин
193	(S)-(5-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамин
194	(R)-N, N-диметил-1-(5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамин
195	(S)-N, N-диметил-1-(5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамин
196	(R)-N-метил-1-(6-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина дигидрохлорид
197	(S)-N-метил-1-(6-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина дигидрохлорид
198	(R)-(6-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-

	ил)метанамина дигидрохлорид
199	(S)-(6-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина дигидрохлорид
200	метил({[(1R)-6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил})амина гидрохлорид
201	метил({[(1S)-6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил})амина гидрохлорид
202	1-[(1R)-6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метанамина гидрохлорид
203	1-[(1S)-6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метанамина гидрохлорид

Соединения из таблицы В могут быть получены в виде фармацевтически приемлемой соли или соли из таблицы В могут быть получены в виде свободного основания. Например, соединения в таблице В могут быть получены в виде гидрохлорида, такого как соль моно-хлористоводородной кислоты или соль ди-хлористоводородной кислоты. Соли из таблицы В, такие как соль хлористоводородной кислоты, могут быть получены в виде свободного основания. Получение соединений в виде свободного основания или соли подробно описаны в примерах ниже.

Общие схемы

Приведенные ниже схемы представляют примерные способы синтеза для получения соединений, представленных здесь. Специалистов в данной области техники поймет, что аналогичные способы могут быть использованы для получения соединений, представленных здесь. Другими словами, специалист в данной области техники должен понимать, что для получения желаемого варианта могут быть использованы подходящие корректировки реагентов, защитных групп, условий реакции, последовательностей реакций, методов очистки и условий хирального разделения. Реакции могут быть масштабированы вверх или вниз, чтобы соответствовать количеству продукта, который должен быть получен. В некотором варианте, соединения формулы I могут быть получены в соответствии со схемами, представленными здесь (*например*, схемы 1-24), с использованием подходящих исходных материалов, известных в данной области техники и/или доступных из коммерческого источника. В одном варианте, исходные материалы со схем, представленных здесь (*например*, схемы 1-24), могут быть получены из коммерчески доступных соединений с использованием процедур и условий, известных в данной области техники.

МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ

Анализ соединения

Данные ^1H ЯМР определяют при 400 или 300 МГц и представляют в форме значений дельта (δ), данные в частях на миллион (ч./млн.) относительно тетраметилсилана

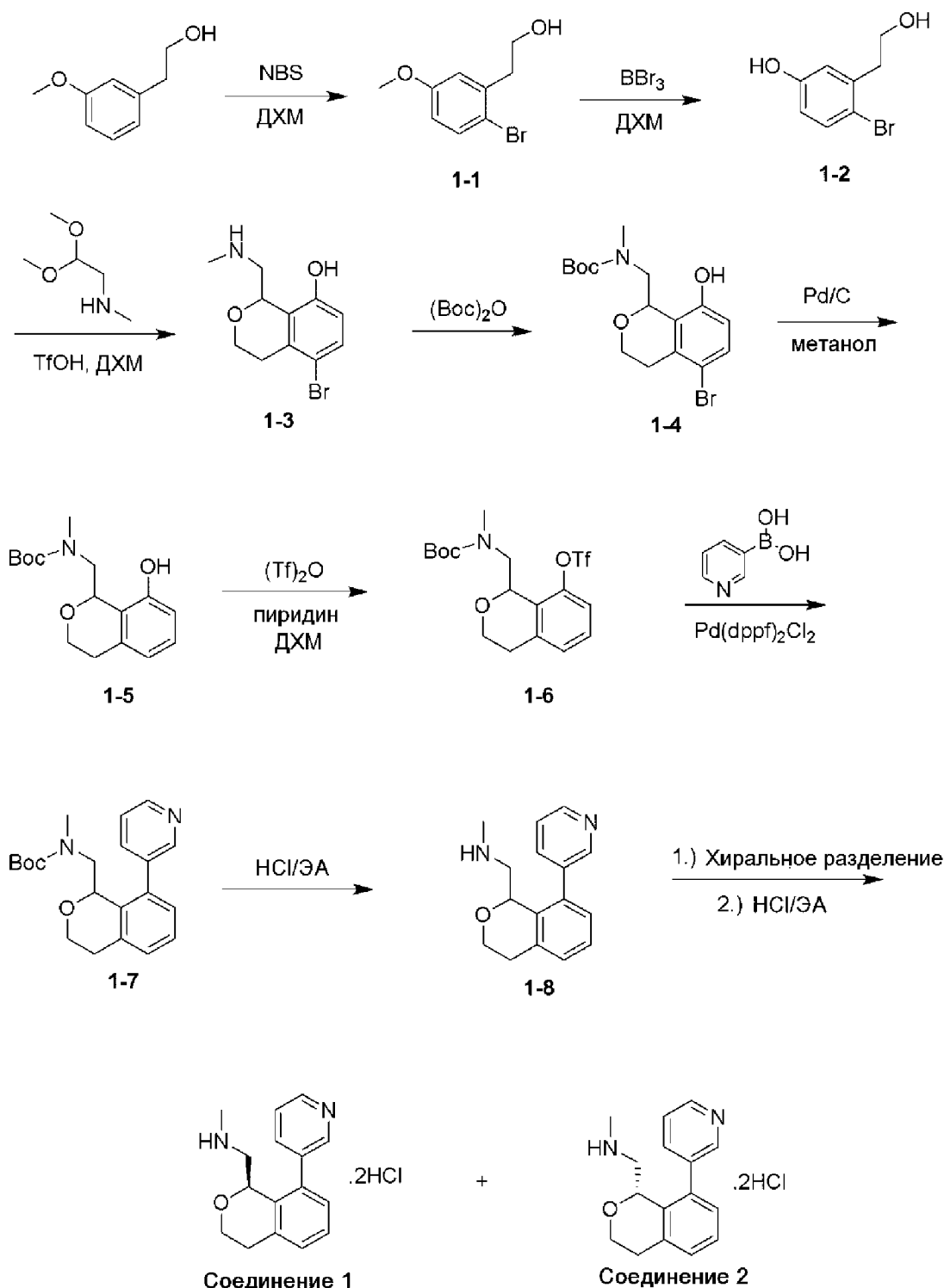
(TMS) в качестве внутреннего стандарта. Обычные аббревиатуры применяют для формы сигнала: с-синглет; д-дублет; т-триплет; кв-квартет; м-мультиплет; ш-широкий.

СПИСОК АББРЕВИАТУР

BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
boc	трет-бутилоксикарбонил
Реагент Десса-Мартина	1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодиоксол-3-(1H)-он
ДХМ	дихлорметан
ДИЭА	диизопропилэтиламин
ДМФ	диметилформамид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDCI	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид
ЭА	этилацетат
EtOH	этанол
HOBT	гидроксibenзотриазол
м-ХПБК	3-хлорпербензойная кислота
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
NBS	N-бромсукцинимид
ПЭ	петролейный эфир
КТ или кт	комнатная температура
t-BuONa	<i>трет</i> -бутоксид натрия
TBDMSCl	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид
ТЭА	триэтиламин
Tf	трифторметансульфонил (трифил)
TfOH	трифторметансульфоновая кислота (трифлевая кислота)
ТГФ	тетрагидрофуран
TMSCl	йодтриметилсилан
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

ПРИМЕРЫ

Схема 1



Синтез соединения 1 и соединения 2

2-(2-Бром-5-метоксифенил)этанол (1-1)

К раствору 2-(3-метоксифенил)этанола (10 г, 65,7 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляют N-бромсукцинимид (12,8 г, 72,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, раствор NaHSO₃ (100 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (1×100 мл). Объединенные органические слои

сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС(ИЭР): m/z 213 [M^+18H^+].

4-Бром-3-(2-гидроксиэтил)фенол (1-2)

К раствору 2-(2-бром-5-метоксифенил)этанола (**Соединение 1-1**) (22 г, 95,2 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляют трибромборан (47,5 г, 190 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения, раствор выливают в лед, продолжая перемешивать при 0°C . Смесь фильтруют при пониженном давлении и разделяют на две фазы. Водную фазу экстрагируют дихлорметаном (3×100 мл), объединяют, промывают и сушат. Концентрация в вакууме, с последующей кристаллизацией из дихлорметана дает желаемое **Соединение 1-2** (17 г, 82%) в виде белого твердого вещества. МС(ИЭР): m/z 199 [M^+18H^+].

5-Бром-1-((метиламино)метил)изохroman-8-ол (1-3)

К раствору 4-бром-3-(2-гидроксиэтил)фенола (**Соединение 1-2**) (7 г, 32,2 ммоль) и 2,2-диметокси-N-метилэтанамин (4,98 г, 41,8 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляют трифторметансульфоновую кислоту (14,4 г, 96,6 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения, добавляют ледяную воду для остановки реакции и pH доводят до 8 с применением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС(ИЭР): m/z 272,274 [M^+2].

***трет*-Бутил ((5-бром-8-гидроксиизохroman-1-ил)метил)(метил)карбамат (1-4)**

К раствору 5-бром-1-((метиламино)метил)изохroman-8-ола (**Соединение 1-3**) (8,76 г, 32,1 ммоль) в воде (400 мл) добавляют ди-*трет*-бутила дикарбонат (12,5 г, 57,7 ммоль) и бикарбонат натрия (5,39 г, 64,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения, смесь промывают водой ($100 \text{ мл} \times 2$), сушат с Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Полученное масло растирают с ДХМ (100 мл) и продукт (5 г, выход: 42,7%) собирают в виде белого твердого вещества. МС(ИЭР): m/z 272,274 [M^+100 , M^+100+2].

***Трет*-бутил (8-гидроксиизохroman-1-ил)метил(метил)карбамат (1-5)**

К раствору *трет*-бутил ((5-бром-8-гидроксиизохroman-1-ил)метил)(метил)карбамата (**Соединение 1-4**) (3,1 г, 8,32 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют Pd/C (890 мг, 8,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч в атмосфере H_2 . После завершения, смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением продукта (2,3 г, выход: 94%) в виде белого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС(ИЭР): m/z 194 [M^+100+1].

1-((*трет*-Бутоксикарбонил(метил)амино)метил)изохroman-8-ила

трифторметансульфонат (1-6)

К раствору *трет*-бутил ((8-гидроксиизохроман-1-ил)метил)(метил) карбамата (**Соединение 1-5**) (2,3 г, 7,84 ммоль) и пиридина (11,8 г, 150 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют трифторметансульфоновый ангидрид (10,6 г, 37,6 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. После завершения, ледяную воду (30 мл) добавляют для остановки реакции. Органическую фазу промывают HCl (0,12 М, 50 мл×3), сушат и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС(ИЭР): m/z 326[M-100+1]+

***трет*-Бутил метил ((8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (1-7)**

К раствору 1-(((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)изохроман-8-ила трифторметансульфоната (**Соединение 1-6**) (3,19 г, 7,49 ммоль) в толуоле (60 мл) и воде (10 мл) добавляют пиридин-3-илбороновую кислоту (1,83 г, 14,9 ммоль), карбонат натрия (2,37 г, 22,4 ммоль) и Pd(dppf)₂Cl₂ (548 мг, 749 мкмоль). Смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение ночи. После завершения, смесь промывают водой (50 мл×2), сушат и концентрируют. Неочищенный остаток очищают силикагелем (элюируя из ПЭ:ЭА=20:1 до ПЭ:ЭА=6:1) с получением желаемого **Соединения 1-7** (2,33 г, выход: 87,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС(ИЭР): m/z 355 [M+1]+

N-Метил-1-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамин (1-8)

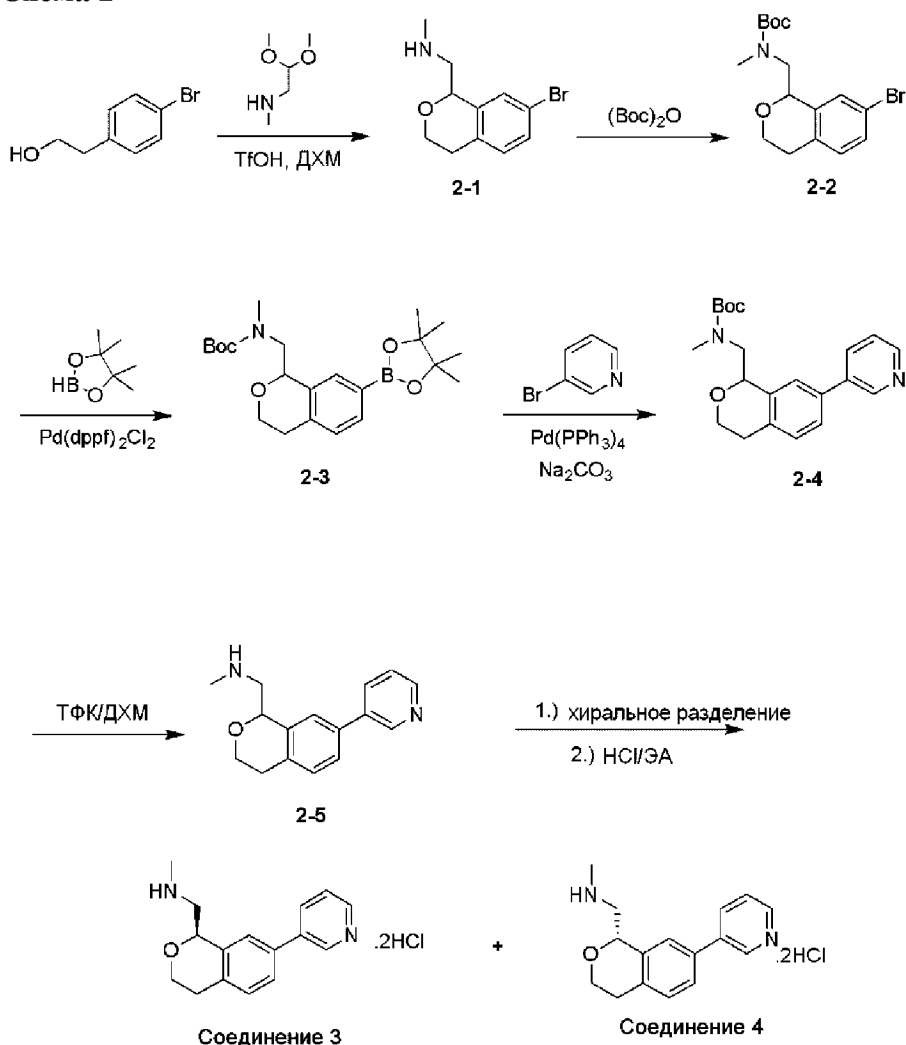
К раствору *трет*-бутил метил((8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (**Соединения 1-7**) (2,3 г, 6,48 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляют HCl/этилацетат (3 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в воде (30 мл) и pH доводят до 8. Водный слой экстрагируют ДХМ (30 мл×2), и объединенные органические слои сушат и концентрируют. Желаемое **Соединение 1-8** (1,5 г, выход: 91%) собирают. МС(ИЭР): m/z 255[M+1]+

rel-(R)-N-Метил-1-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина бис-гидрохлорид (Соединение 1) и rel-(S)-N-Метил-1-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина бис-гидрохлорид (Соединение 2)

Рацемический N-метил-1-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамин (**Соединение 1-8**) загружают в хиральную колонку (AY-H (250×4,6 мм 5 мкм)) и элюируют подвижной фазой, состоящей из подвижной фазы: н-Гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1%ДЭА)=85:5 с получением **rel-(R)-N-метил-1-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина** (680 мг, выход: 45,6%) и **rel-(S)-N-метил-1-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина** (692 мг, выход: 46,3%). Свободное основание **rel-(R)-N-метил-1-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина** (692 мг, 2,71 ммоль) растворяют в этилацетате (10 мл) и добавляют HCl/этилацетат (3М, 2 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения, растворитель удаляют и остаток растирают с ЭА (30 мл). Смесь фильтруют и сушат с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (759,64 мг, выход: 96%). МС(ИЭР): m/z 255[M+1]+, эи=100% (В.У: 17,769 мин). ¹H ЯМР (свободное основание) (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,65~8,57

(м, 2H), 7,69~7,66 (дт, $J_1=7,8$, $J_2=2$ Гц, 1H), 7,38~7,35 (м, 1H), 7,30 ~7,24 (м, 1H), 7,19~7,18 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,04~7,02 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,18~5,15 (дд, $J_1=9,2$, $J_2=2$ Гц, 1H), 4,08~4,03 (м, 1H), 3,91~3,82 (м, 1H), 2,98~2,89 (м, 2H), 2,67~2,62 (м, 1H), 2,25~2,21 (дд, $J_1=13,6$, $J_2=2,4$ Гц, 1H), 2,07 (с, 3H). Свободное основание *rel*-(S)-N-метил-1-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина (680 мг, 2,67 ммоль) растворяют в этилацетате (10 мл) и добавляют HCl/этилацетат (3 М, 2 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения, растворитель удаляют, и остаток растирают с ЭА (30 мл). Смесь фильтруют и сушат с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (742,8 мг, выход: 96%). МС(ИЭР): m/z 255[M+1]⁺, эи=100% (В.У: 23,632 мин). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,06 (с, 1H), 8,97~8,95 (д, $J=6$ Гц, 1H), 8,76~8,74 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,26~8,22 (дд, $J_1=8$, $J_2=6,0$ Гц, 1H), 7,52~7,40 (м, 2H), 7,24~7,22 (м, 1H), 5,46~5,44 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,21~4,18 (м, 1H), 3,96~3,93 (м, 1H), 3,011~3,01 (м, 3H), 2,69~2,66 (дд, $J_1=12,8$, $J_2=2,8$ Гц, 1H), 2,54 (с, 3H).

Схема 2



Синтез соединения 3 и Соединения 4

1-(7-Бромизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (2-1)

К раствору 2-(4-бромфенил)этанола (2 г, 9,94 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют 2,2-диметокси-N-метилэтанамин (2,35 г, 19,8 ммоль). Трифторметансульфоновую кислоту

(14,9 г, 99,3 ммоль) добавляют по каплям в смесь при 5~10°C, и смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 1 ч. После завершения, добавляют ледяную воду для остановки реакции и pH доводят до 8 с применением насыщенного раствора NaHCO_3 , и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС(ИЭР): m/z 256,258[M, M+2]+.

***трет*-Бутил (7-бромизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат (2-2)**

1-(7-Бромизохроман-1-ил)-N-метилметанамина суспендируют в воде (10 мл). Гидроксид натрия (5,11 г, 128 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (3,23 г, 14,8 ммоль) добавляют, и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь разбавляют ДХМ (50 мл), и смесь промывают насыщенным раствором соли (2×30 мл). Объединенные органические фазы концентрируют в вакууме и полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (95%) и этилацетата (5%). Очистка дает *трет*-бутил ((7-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (3,13 г, 8,80 ммоль) в виде бесцветного масла. МС(ИЭР): m/z 300[M-55]+, чистота: 100%, 214 нм; Выход 88,6%.

***трет*-Бутил метил((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (2-3)**

К раствору *трет*-бутил ((7-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (3,15 г, 8,84 ммоль) в диоксане (120 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (4,46 г, 17,6 ммоль), $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (964 мг, 1,32 ммоль) и ацетат калия (2,60 г, 26,5 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Этилацетат (50 мл) и воду (20 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и объединяют органические фазы сушат над безводным Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрация в вакууме дает масло, которое очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (95%) и этилацетата (5%) с получением трет-бутил метил((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (3,00 г, 7,43 ммоль) в виде белого твердого вещества. МС(ИЭР) m/z : 304 [M-99]+, чистота: 100%, 214 нм; выход: 70,5%].

***трет*-Бутил метил((7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (2-4)**

К раствору *трет*-бутил метил((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1,5 г, 3,71 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляют $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (271 мг, 0,371 ммоль), карбонат натрия (786 мг, 7,42 ммоль) и 3-бромпиридин (883 мг, 5,56 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в атмосфере N_2 в микроволновом сосуде в течение 0,5 ч. Этилацетат (20 мл) и воду (10 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и объединенные органические фазы промывают насыщенным водным NaCl (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушат над безводным Na_2SO_4 ,

фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (50%) и этилацетата (50%) с получением трет-бутил метил((7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (574 мг, 1,62 ммоль) в виде коричневого масла. МС(ИЭР): m/z 209[M-55]⁺, чистота: 96%, 214 нм; выход: 44%.

N-Метил-1-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамин (2-5)

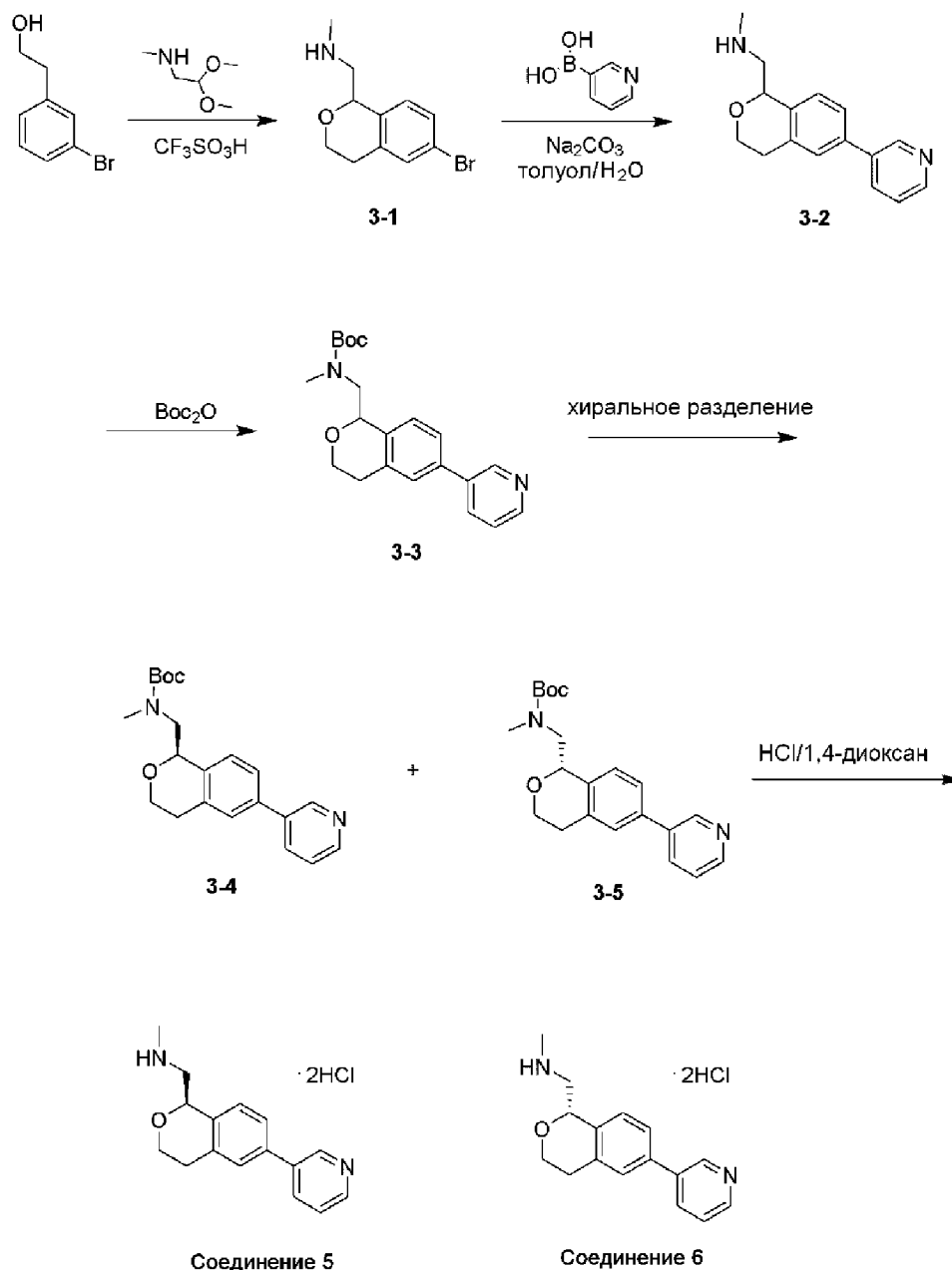
Смесь *трет*-бутил метил((7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (574 мг, 1,62 ммоль) в ТФК/ДХМ (1/2) (1 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривают в вакууме и повторно растворяют в ДХМ. pH доводят до 8 насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением рацемического N-метил-1-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина (370 мг, чистота: 97%, выход: 87,1) в виде бесцветного масла. МС(ИЭР): m/z 254 [M+H]⁺.

Rel-(R)-N-Метил-1-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина дигидрохлорид (Соединение 3) и rel-(S)-N-метил-1-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина дигидрохлорид (Соединение 4)

Рацемический N-метил-1-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамин (359 мг, 1,41 ммоль) разделяют на его энантиомеры с применением разделительной СЖХ с применением OZ-H (4,6×250 мм 5 мкм колонка, соразтворитель: MeOH (0,1% NH₄OH). Это дает энантиомеры *rel*-(R)-*трет*-бутил метил((7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (чистота: 98%, 150 мг бесцветное масло, выход: 81,9%) и *rel*-(S)-*трет*-бутил метил((7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (чистота: 98%, 140 мг бесцветное масло, выход: 76,4%). МС(ИЭР): m/z 255 [M+H]⁺. К раствору *rel*-(R)-N-метил-1-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил) метанамина (145 мг, 570 мкмоль) в этилацетате (10 мл) добавляют 3 N HCl/этилацетат (0,5 мл, 1,5 ммоль). Смесь перемешивают при к.т. в течение 15 мин. После завершения, смесь выпаривают в вакууме и растирают с этилацетатом с получением *rel*-(R)-N-метил-1-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорида (Соединение 3) (140 мг, чистота: 99%, эи%: 100%, выход: 74,3%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 9,32 (д, J=1,2 Гц, 1H), 9,03-9,01 (м, 1H), 8,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,23-8,19 (м, 1H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 3,94-3,83 (м, 2H), 3,49-3,43 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,82 (с, 3H). К раствору *rel*-(S)-N-метил-1-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина (135 мг, 531 мкмоль) в этилацетате (10 мл) добавляют 3 N HCl/этилацетат (0,5 мл, 1,5 ммоль). Смесь перемешивают при к.т. в течение 15 мин. После завершения, смесь выпаривают в вакууме и растирают с этилацетатом с получением *rel*-(S)-N-метил-1-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина дигидрохлорида (Соединение 4) (125 мг, чистота: 99%, эи%: 100%, выход: 89,8%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 9,31 (с, 1H), 9,03-9,01 (м, 1H), 8,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,23-8,19 (м, 1H),

7,82-7,75 (м, 2H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 3,94-3,82 (м, 2H), 3,48-3,42 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,82 (с, 3H).

Схема 3



Синтез соединения 5 и Соединения 6

1-(6-Бромизохroman-1-ил)-N-метилметанамина (3-1)

К раствору 2-(3-бромфенил)этанола (500 мг, 2,48 ммоль) и 2,2-диметокси-N-метилэтанамина (0,886 г, 7,44 ммоль) добавляют трифторметансульфовую кислоту (6 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до 60°C и перемешивают в течение 16 ч. После завершения, реакционную смесь охлаждают и нейтрализуют водным бикарбонатом натрия до pH=8 при 0°C. Водную смесь экстрагируют этилацетатом (3×100 мл), промывают насыщенным раствором соли (1×100 мл) и сушат над безводным сульфатом натрия. Очистка хроматографией на колонке дает желаемый продукт (500 мг, выход: 77%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-Метил-1-(6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метанамина (3-2)

Смесь 1-(6-бромизохroman-1-ил)-N-метилметанамина (1 г, 3,90 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (285 мг, 0,1 экв.), пиридин-3-илбороновой кислоты (527 мг, 4,29 ммоль) и водного карбоната натрия (826 мг, 6,54 ммоль) в толуоле (15 мл) продувают азотом. Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 16 часов. После завершения, смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом (100 мл) и фильтруют. Фильтрат промывают водой (3×100 мл) и насыщенным раствором соли (1×100 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением N-метил-1-(6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метанамина (800 мг, выход 93%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 255 [M+H]⁺.

***трет*-Бутил метил((6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамат (3-3)**

К раствору N-метил-1-(6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метанамина (1,2 г, 4,71 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляют триэтиламин (1,42 г, 14,1 ммоль) и ди-*трет*-бутил дикарбонат (1,23 г, 5,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют досуха. Очистка на преп. ТСХ тарелке (элюирована дихлорметан:метанол=10:1) дает *трет*-бутил метил((6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамат (1,2 г, выход: 70%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 355 [M+H]⁺.

(R)-*трет*-Бутил метил((6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамат (3-4) и (S)-*трет*-бутил метил((6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамат (3-5)

Рацемический *трет*-бутил метил((6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамат (1,2 г, 3,38 ммоль) разделяют хиральной хроматографией на колонке (IC 4,6×150 мм 5 мкм, соразтворитель MeOH (0,1% NH₄OH)) с получением (R)-*трет*-бутил метил((6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамата (500 мг, 1,41 ммоль) в виде желтого масла и (S)-*трет*-бутил метил((6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамата (500 мг, 1,41 ммоль) в виде желтого масла (Выход: 83%).

(R)-N-Метил(6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метанамина бис-гидрохлорид (Соединение 5)

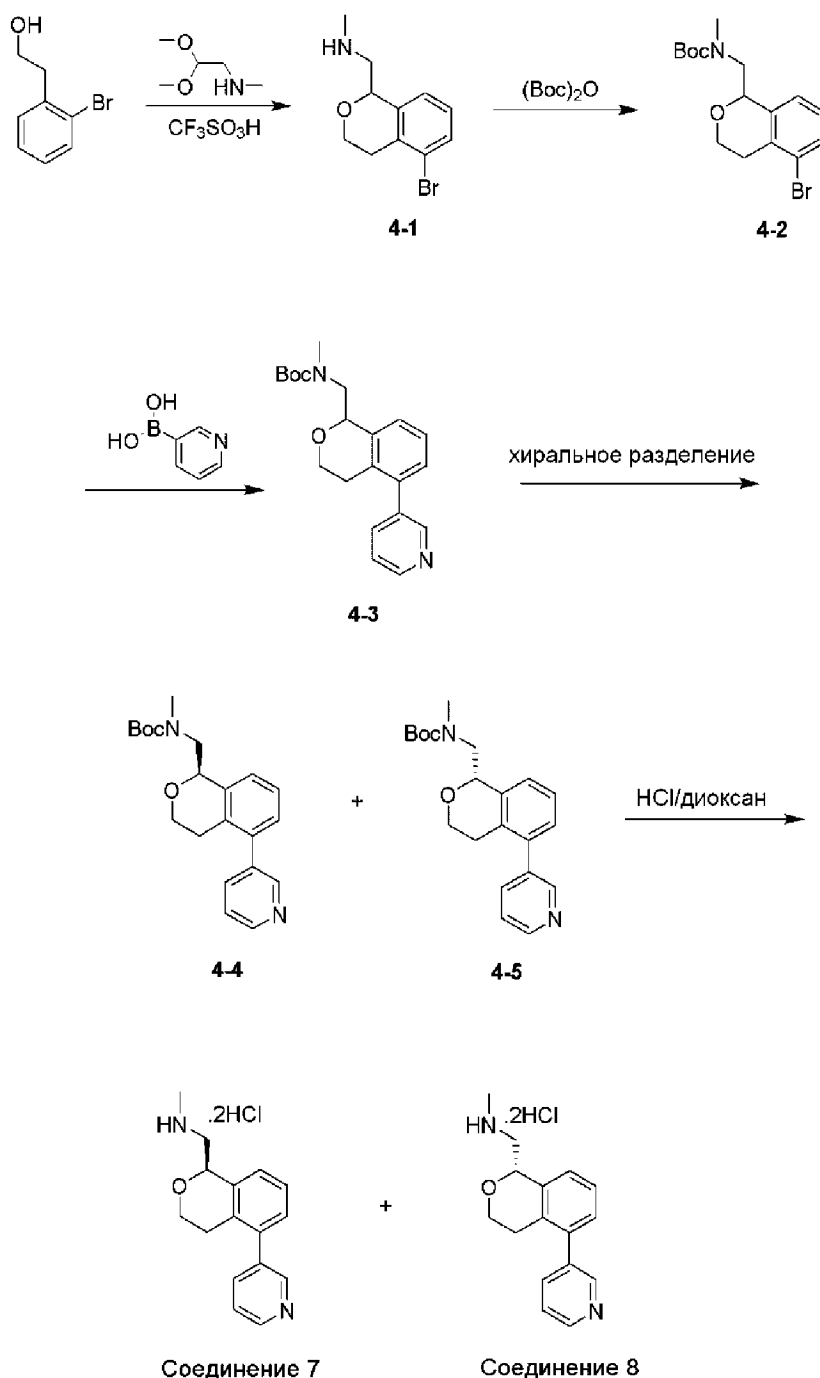
К раствору *rel*-(R)-*трет*-бутил метил((6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамата (500 мг, 1,41 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляют HCl/1,4-диоксан (1,01 г, 28,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют досуха. Твердое вещество растирают с этилацетатом и фильтруют с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 9,24 (с, 1H), 8,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,23-8,19 (м, 1H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,19 (д, J=8 Гц, 1H), 4,26-4,31 (м, 1H), 3,89-3,95 (м, 1H), 3,70 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,34-3,40 (м, 1H), 3,11-3,19 (м, 1H), 2,90-2,96 (м, 1H), 2,78 (с, 3H).

(S)-N-метил(6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метанамина бис-гидрохлорид

(Соединение 6)

К раствору (S)-*трет*-бутил метил((6-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (500 мг, 1,41 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляют HCl/1,4-диоксан (1,01 г, 28,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют досуха. Твердое вещество растирают с этилацетатом и фильтруют с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 9,24 (с, 1H), 8,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J=6$ Гц, 1H), 8,20-8,24 (м, 1H), 7,76 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,21 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,26-4,31 (м, 1H), 3,89-3,95 (м, 1H), 3,69-3,73 (м, 1H), 3,35-3,40 (м, 1H), 3,11-3,17 (м, 1H), 2,90-2,96 (м, 1H), 2,81 (с, 3H).

Схема 4



Синтез соединения 7 и Соединения 8

1-(5-Бромизохroman-1-ил)-N-метилметанамина (4-1)

К раствору 2-(2-бромфенил)этанола (5 г, 24,8 ммоль) и 2,2-диметокси-N-метилэтанамин (4,42 г, 37,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют трифторметансульфовую кислоту (18,6 г, 124 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения, смесь гасят ледяной водой (50мл). Раствор NaOH (20%) добавляют для доведения pH до ~9. Водную смесь экстрагируют этилацетатом (3×100 мл), промывают насыщенным раствором соли (1×100 мл) и сушат над безводным сульфатом натрия. Фильтрация и концентрация растворителя в вакууме дает желаемый продукт, который подходит для применения без дальнейшей очистки. МС (ИЭР): m/z 256,258 [M, M+2]⁺.

***трет*-Бутил (5-бромизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат (4-2)**

К раствору 1-(5-бромизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (6,34 г, 24,6 ммоль) в воде (100 мл) добавляют ди-*трет*-бутил дикарбонат (8,02 г, 36,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь экстрагируют ЭА (50 мл×2), сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (элюируя из ПЭ до ПЭ:ЭА=50:1) с получением желаемого соединения (8 г, выход: 89%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 256, 258 [M-100, M-100+2]⁺.

***трет*-Бутил метил(5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (4-3)**

К раствору *трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (3 г, 8,42 ммоль) в толуоле (30 мл) и воде (5 мл) добавляют пиридин-3-илбороновую кислоту (1,54 г, 12,6 ммоль), карбонат натрия (2,67 г, 25,2 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (616 мг, 842 мкмоль). Смесь нагревают до 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. После завершения, реакцию смесь охлаждают и добавляют ЭА (50 мл). Смесь фильтруют, и фильтрат промывают водой (30 мл×2), сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (элюируя из ПЭ:ЭА=20:1 до ПЭ:ЭА=3:1) с получением желаемого соединения (3 г, выход: 90%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 355 [M+H]⁺.

Rel-R-*трет*-Бутил метил((5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (4-4) и rel-(S)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (4-5)

Рацемический *трет*-бутил метил((5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (2 г, 5,64 ммоль) загружают в хиральную колонку и разделяют (колонка: OZ-H (250×4,6 мм 5 мкм) и подвижная фаза: MeOH (0,1% NH₄OH)) с получением rel-R-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (4-4) (660 мг, выход: 33%) и rel-(S)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (4-5) (320 мг, выход: 16%).

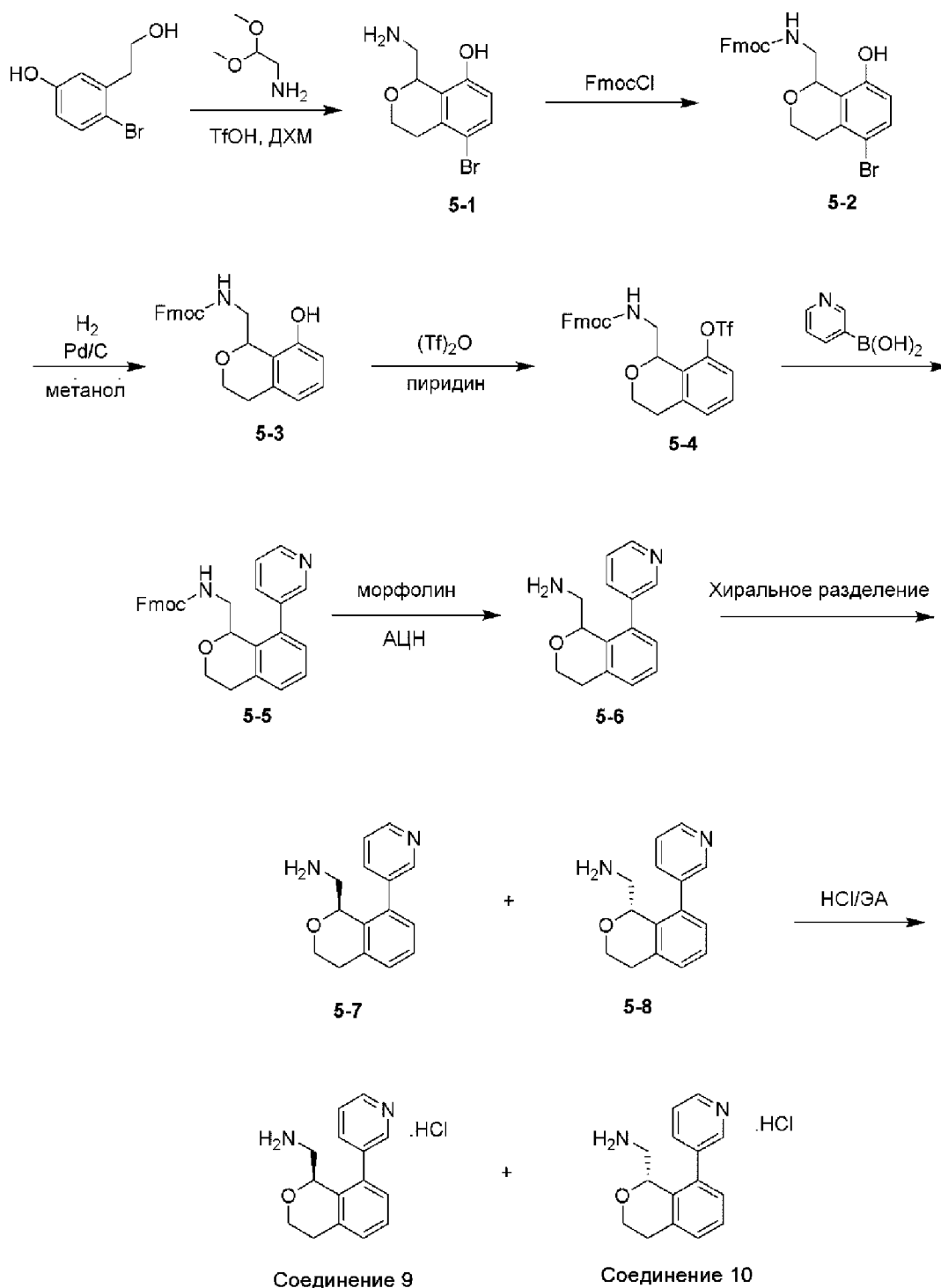
(R)-N-Метил(5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина бис-гидрохлорид (Соединение 7)

К раствору rel-(R)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (659 мг, 1,86 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют HCl/диоксан (4M, 3 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, растворитель удаляют, и остаток промывают ЭА, смесь фильтруют и собирают беловатое твердое вещество (469,64 мг, выход: 86,9%). МС (ИЭР): m/z 255 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,01 (с, 1H), 8,95~8,94 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,75~8,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,25~8,22 (м, 1H), 7,52~7,45 (м, 2H), 7,42~7,39 (м, 1H), 5,29~5,20 (м, 1H), 4,20~4,16 (м, 1H), 3,84~3,75 (м, 1H), 3,71~3,68 (дд, J₁=12,8, J₂=2,8 Гц, 1H), 3,42~3,35 (м, 1H), 3,07~2,97 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,63~2,58 (м, 1H).

(S)-N-Метил(5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина бис-гидрохлорид (Соединение 8)

К раствору *rel*-(S)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (319 мг, 0,902 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют HCl/диоксан (4М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, растворитель удаляют и остаток промывают этилацетатом. Смесь фильтруют, и собирают беловатое твердое вещество (265 мг, выход: 98%). МС (ИЭР): m/z 255 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,01 (с, 1H), 8,95~8,93 (д, $J=6$ Гц, 1H), 8,74~8,72(д, $J=8$ Гц, 1H), 8,25~8,21 (м, 1H), 7,49~7,45 (м, 2H), 7,41~7,39 (м, 1H), 5,25~5,23(м, 1H), 4,20~4,16 (м, 1H), 3,83~3,77 (м, 1H), 3,71~3,67 (дд, $J_1=12,8$, $J_2=2,4$ Гц, 1H), 3,42~3,36 (м, 1H), 3,02~2,99 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,62~2,57(м, 1H).

Схема 5



Синтез соединения 9 и Соединения 10

1-(Аминометил)-5-бромизохроман-8-ол (5-1)

К раствору 4-бром-3-(2-гидроксиэтил)фенола (5 г, 23,0 ммоль) и 2,2-диметоксиэтанамина (3,62 г, 34,5 ммоль в ДХМ (50 мл) добавляют трифторметансульфоновую кислоту (10,3 г, 69,0 ммоль) при 0°C . После завершения, ледяную воду (50 мл) добавляют для остановки реакции и органический растворитель удаляют. Полученная смесь подходит для применения на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС (ИЭР): m/z 258,260 $[\text{M}, \text{M}+2]^+$.

(9Н-Флуорен-9-ил)метил(5-бром-8-гидроксиизохроман-1-ил)метилкарбамат

(5-2)

К раствору 1-(аминометил)-5-бромизохроман-8-ола (5,93 г, 22,9 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (50 мл) добавляют (9Н-флуорен-9-ил)метила карбонохлоридат (8,87 г, 34,3 ммоль) и бикарбонат натрия (3,84 г, 45,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения, органический растворитель удаляют и водную фазу экстрагируют ДХМ (50 мл×3), сушат и концентрируют. Неочищенный остаток очищают силикагелем (элюируя из ПЭ:ЕА=50:1 до ПЭ:ЭА:ДХМ=100:30:5) с получением желаемого соединения (5,38 г, выход: 48,9%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 480,482 [M+H, M+2+H]+.

(9Н-Флуорен-9-ил)метил(8-гидроксиизохроман-1-ил)метилкарбамат (5-3)

К раствору (9Н-флуорен-9-ил)метил((5-бром-8-гидроксиизохроман-1-ил)метил)карбамата (4 г, 8,32 ммоль) в метаноле (80 мл) добавляют Pd/C (890 мг, 8,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч в атмосфере H_2 . После завершения, смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Неочищенный продукт (2,3 г) растворяют в этилацетате (200 мл), промывают водой, сушат и концентрируют с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,1 г). МС (ИЭР): m/z 402 [M+H]+.

1-(((9Н-Флуорен-9-ил)метокси)карбониламино)метил)изохроман-8-илтрифторметансульфонат (5-4)

К раствору (9Н-флуорен-9-ил)метил((8-гидроксиизохроман-1-ил)метил)карбамата (1,5 г, 3,73 ммоль) и пиридина (2,35 г, 29,8 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляют трифторметансульфоновый ангидрид (2,10 г, 7,46 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. После завершения, реакцию смесь гасят ледяной водой (50 мл); органическую фазу промывают HCl (0,12M, 30 мл×3), сушат и концентрируют досуха. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС (ИЭР): m/z 534 [M+H]+.

(9Н-Флуорен-9-ил)метил(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (5-5)

К раствору 1-((((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)метил)изохроман-8-ила трифторметансульфоната (1,03 г, 1,93 ммоль) в толуоле (30 мл) и воде (5 мл) добавляют пиридин-3-илбороновую кислоту (474 мг, 3,86 ммоль), карбонат натрия (613 мг, 5,79 ммоль) и трифенилфосфан палладия (1:4) (223 мг, 193 мкмоль). Смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение ночи. После завершения, реакцию смесь гасят водой (50мл×2), сушат и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают пре-ТСХ (ПЭ:ЭА=2:1) с получением желаемого соединения (705 мг, выход: 79%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 463 [M+H]+.

(8-(Пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамин (5-6)

К раствору (9Н-флуорен-9-ил)метил((8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (0,7 г, 1,51 ммоль) в CH_3CN (20 мл) добавляют морфолин (1,04 г, 12,0 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают при этой температуре в

течение 5 ч. После завершения, смесь очищают пре-ВЭЖХ с получением желаемого соединения (0,3 г, выход: 82%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 241 $[M+H]^+$.

rel-(R)-(8-(Пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина (5-7) и rel-(S)-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина (5-8)

Рацемический (8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина загружают в хиральную колонку и разделяют (Колонка: IC (250×4,6 мм 5 мкм) и Подвижная фаза: метанол (0,2% метанольный аммиак)) с получением rel-(R)-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина (5-7) (106 мг, выход: 35%) в виде бесцветного масла и rel-(S)-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина (5-8) (102 мг, выход: 34%) в виде бесцветного масла.

(R)-(8-(Пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 9)

К раствору rel-(R)-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина (0,106 г, 441 мкмоль) в ЭА (5 мл) добавляют HCl/ЭА (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 мин. После завершения, растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с этилацетатом (30 мл), фильтруют и сушат с получением желаемого соединения (63,74 мг, выход: 52,2%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 241 $[M+H]^+$ значение эи=98% (В.У: 3,56 мин). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,07 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,75~8,73 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,46~7,41 (м, 2H), 7,23~7,22 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,38~5,35 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,22~4,12 (м, 1H), 4,00~3,91 (м, 1H), 3,00~2,91 (м, 3H), 2,67~2,64 (д, $J=12,4$ Гц, 1H).

(S)-(8-(Пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 10)

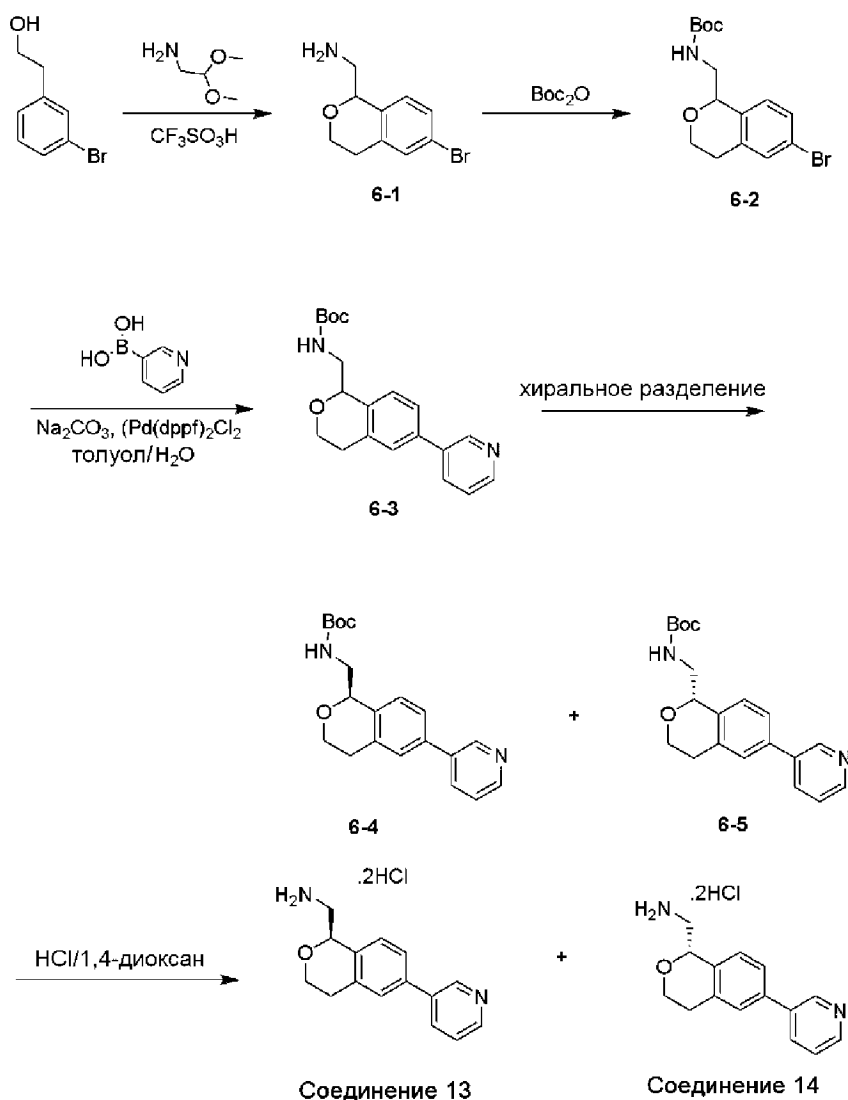
К раствору rel-(S)-(8-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина (0,102 г, 420 мкмоль) в этилацетате (5 мл) добавляют HCl/этилацетат (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 мин. После завершения, растворитель удаляют в вакууме. Остаток растирают с этилацетатом (30 мл), фильтруют и сушат с получением желаемого соединения (75,73 мг, выход: 64,9%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 241 $[M+H]^+$, значение эи=95% (В.У: 5,98 мин). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,07 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,74 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,48~7,41 (м, 2H), 7,23~7,21 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,37~4,35 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,23~4,11 (м, 1H), 4,01~3,90 (м, 1H), 3,10~2,89 (м, 3H), 2,67~2,64 (д, $J=12,8$ Гц, 1H).

Синтез rel-(R)-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорида (Соединение 11) и rel-(S)-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорида (Соединение 12)

Указанные в заголовке соединения получают по методике, описанной на Схеме 2, заменяя (7-бромизохроман-1-ил)метанамином 1-(7-бромизохроман-1-ил)-N-метилметанамина. Хиральное разделение и снятие защиты дает rel-(R)-(7-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 11) (200 мг, чистота: 100%, значение э.и.: 99%, выход: 71%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 241 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ , 9,30 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 9,02 (д, $J=8,0$ Гц,

1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,23-8,20 (м, 1H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,29-4,24 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,38-3,33 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,90-2,85 (м, 1H). Хиральное разделение и снятие защиты также дает gel-(S)-(7-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 12) (180 мг, чистота: 100%, значение эи: 100%, выход: 70%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 241 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 9,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,00-8,98 (м, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,21-8,18 (м, 1H), 7,79-7,74 (м, 2H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,15 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,76-3,72 (м, 1H), 3,37-3,31 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 1H).

Схема 6



Синтез соединения 13 и Соединения 14

(6-Бромизохroman-1-ил)метанамина (6-1)

К раствору 2-(3-бромфенил)этанола (2 г, 9,94 ммоль) и 2,2-диметоксиэтанамин (1,56 г, 14,90 ммоль) добавляют трифторметансульфоновую кислоту (7 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. После завершения, смесь нейтрализуют водн. бикарбонатом натрия, экстрагируют ЭА и сушат над сульфатом натрия. Органический слой фильтруют и концентрируют досуха в

вакууме. Смесь применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

***трет*-Бутил (6-бромизохroman-1-ил)метилкарбамат (6-2)**

К раствору (6-бромизохroman-1-ил)метанамина (2,4 г, 9,91 ммоль) в воде (150 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) добавляют ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,57 г, 11,8 ммоль). Гидроксид натрия (1,18 г, 29,7 ммоль) добавляют, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывают дихлорметаном (150 мл×3) и органические слои объединяют и концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (дихлорметан:метанол=15:1) с получением *трет*-бутил ((6-бромизохroman-1-ил)метил)карбамата в виде бесцветного масла (2,4 г, выход 70%). МС (ИЭР): m/z 342 [M+H]⁺.

***трет*-Бутил (6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамат (6-3)**

Смесь *трет*-бутил ((6-бромизохroman-1-ил)метил)карбамата (3 г, 8,76 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (640 мг, 0,1 экв.), пиридин-3-илбороновой кислоты (1,38 г, 11,3 ммоль) и водн. карбоната натрия (1,85 г, 17,5 ммоль) в толуоле (60 мл) дегазируют продуванием азота. Смесь затем нагревают при 100°C в течение 16 часов. Смесь разбавляют этилацетатом и фильтруют. Фильтрат промывают водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (ПЭ:ЭА=1:1) с получением 2,8 г *трет*-бутил ((6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамата (выход 90%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 341 [M+H]⁺.

(R)-*трет*-Бутил (6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамат (6-4) и (S)-*трет*-бутил (6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамат (6-5)

Рацемический *трет*-бутил ((6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамат (3 г, 8,81 ммоль) загружают в хиральную колонку (OZ-H 250×4,6 мм 5 мкм, сорастворитель MeOH (0,2% метанольный аммиак)) и разделяют с получением (R)-*трет*-бутил (6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамата (6-4) (1,1 г) в виде желтого масла и (S)-*трет*-бутил (6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил) метилкарбамата (6-5) 1,1 г (выход 72%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 341 [M+H]⁺.

(R)-*трет*-Бутил (6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамата гидрохлорид (Соединение 13)

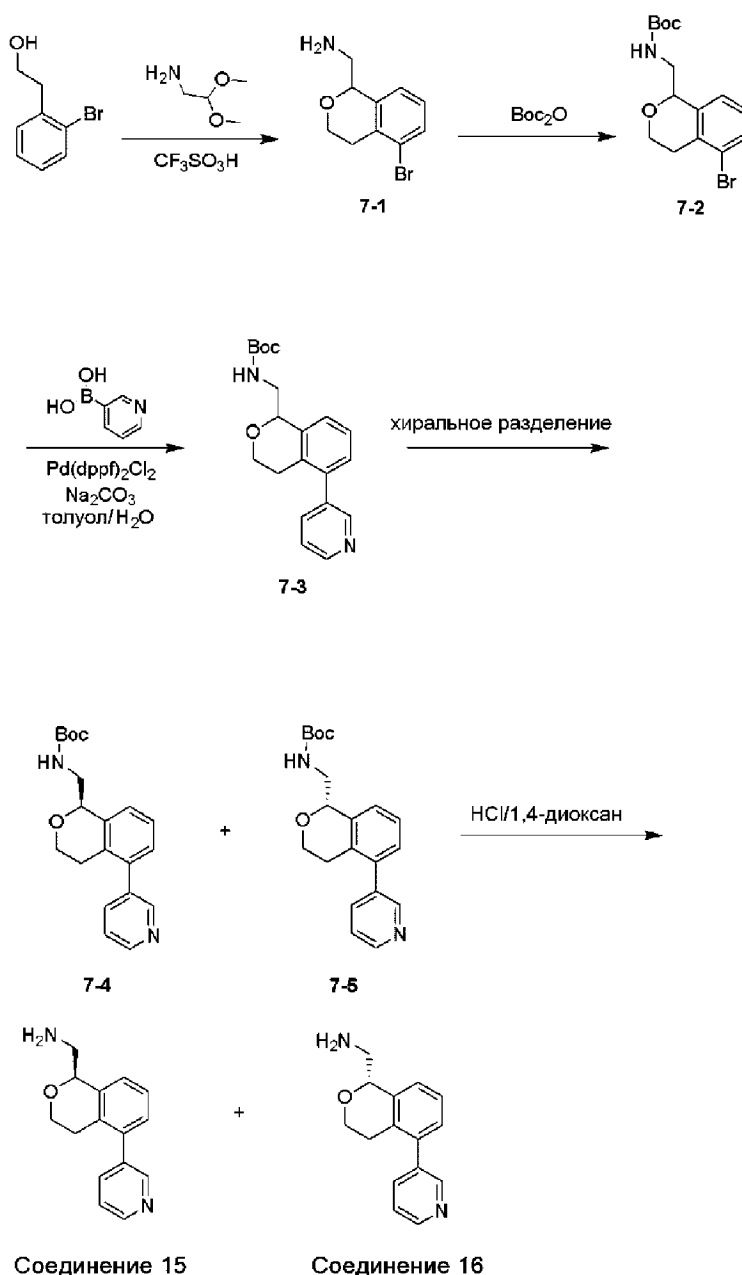
К раствору (R)-*трет*-бутил ((6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамата (300 мг, 881 мкмоль) в этилацетате (20 мл) добавляют HCl/1,4-диоксан (316 мг, 8,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (237 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 241 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 9,24-9,23 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,97-8,95 (м, 1H), 8,87 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,22-8,19 (м, 1H), 7,75 (д, J=6 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,48 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,13-5,12 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,19-3,13 (м, 1H), 2,95-2,90 (м, 1H).

(S)-*трет*-Бутил

(6-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамата

гидрохлорид (Соединение 14)

К раствору (S)-*трет*-бутил ((6-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (300 мг, 881 мкмоль) в этилацетате (20 мл) добавляют HCl/1,4-диоксан (316 мг, 8,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 241 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 9,23 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,96-8,93 (м, 1H), 8,86 (д, $J=4$ Гц, 1H), 8,20-8,18 (м, 1H), 7,75 (д, $J=6$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,47 (д, $J=6$ Гц, 1H), 5,11 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,64-3,61 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,19-3,13 (м, 1H), 2,96-2,92 (м, 1H).

Схема 7

Синтез соединения 15 и Соединения 16
(5-Бромизохроман-1-ил)метанамина (7-1)

В смесь 2-(2-бромфенил)этанола (2,5 г, 14,9 ммоль) и 2,2-диметоксиэтанамина (3,12 г, 29,8 ммоль) добавляют трифторметансульфоновую кислоту (8 мл) на ледяной бане. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. После завершения, реакционную смесь гасят водой, нейтрализуют и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои концентрируют досуха *в вакууме*. Неочищенный продукт подходит для применения без дальнейшей очистки.

***трет*-Бутил (5-бромизохroman-1-ил)метилкарбамат (7-2)**

К раствору (5-бромизохroman-1-ил)метанамина (3,5 г) в воде (80 мл) добавляют ди-*трет*-бутилдикарбонат (3,84 г, 17,6 ммоль) и бикарбонат натрия (3,71 г, 44,8 ммоль). Тетрагидрофуран (15 мл) добавляют к смеси, и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрируют и затем очищают хроматографией на колонке (ПЭ:ЭА=15:1) с получением *трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)карбамата (3,8 г) в виде белого твердого вещества. МС(ИЭР): m/z 342 [M+H]⁺.

***трет*-Бутил (5-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамат (7-3)**

К *трет*-бутил (5-бромизохroman-1-ил)метилкарбамату (2,10 г, 6,13 ммоль) и карбонату натрия (1,29 г, 12,2 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (448 мг, 0,1 экв.) добавляют пиридин-3-илбороновую кислоту (978 мг, 7,96 ммоль) в толуоле (50 мл) и H₂O (10 мл). Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают при этой температуре в течение 16 ч под защитой N₂. После завершения, смесь фильтруют и затем концентрируют с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (ПЭ:ЭА=2:1) с получением продукта 1,9 г в виде бесцветного масла (выход 90%). МС(ИЭР): m/z 341[M+H]⁺

(R)-*трет*-Бутил (5-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамат (7-4) и (S)-*трет*-бутил (5-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамат (7-5)

Рацемический *трет*-бутил (5-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамат (1,9 г) загружают в хиральную колонку (OZ-H 250×4,6 мм 5 мкм, соразтворитель MeOH) с получением (R)-*трет*-бутил (5-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамата (7-4) (0,7 г) и (S)-трет-бутил (5-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамата (7-5) (0,75 г).

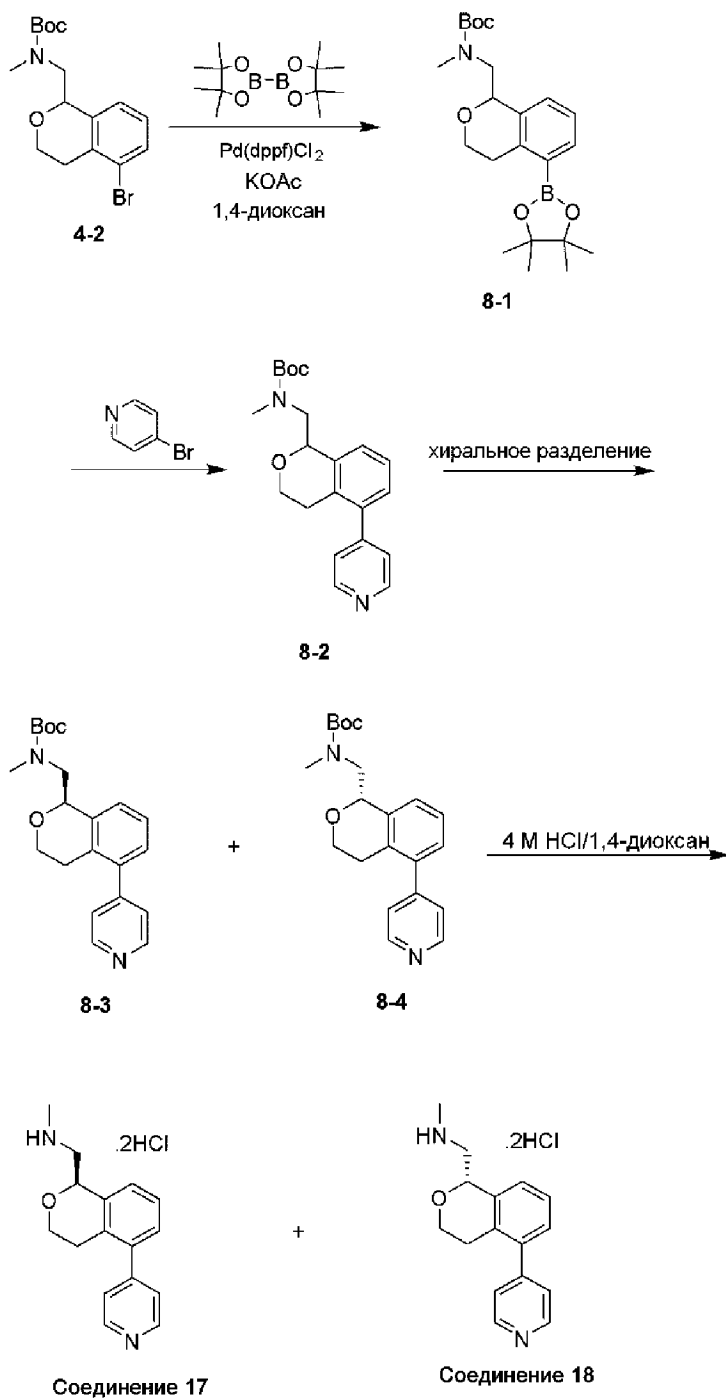
(R)-(5-(Пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 15)

К раствору (R)-*трет*-бутил (5-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метилкарбамата (350 мг, 1,02 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляют HCl/1,4-диоксан (3,4 мл, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют с получением (R)-(5-(пиридин-3-ил)изохroman-1-ил)метанамина гидрохлорида (Соединение 15) (222 мг, выход: 90,2%) в виде желтого твердого вещества. МС(ИЭР): m/z 241 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,22 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,22-8,24 (м, 1H), 7,40-7,52(м, 3H), 5,14-5,16 (д, J=8 Гц, 1H), 4,17-4,20 (м, 1H), 3,78-3,82 (м, 1H), 3,60-3,63 (м, 1H), 3,25-3,33 (м, 1H), 2,99-3,03 (м, 1H), 2,58-2,62 (м, 1H).

(S)-(5-(Пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 16)

К раствору (S)-*трет*-бутил (5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамата (350 мг, 1,02 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляют HCl/1,4-диоксан (3,4 мл, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют с получением (S)-(5-(пиридин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорида (Соединения 16) (221 мг) в виде желтого твердого вещества (выход 88,9%). МС(ИЭР): m/z 241 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,01 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,22-8,24 (м, 1H), 7,40-7,51 (м, 3H), 5,15-5,16 (д, $J=6$ Гц, 1H), 4,18-4,20 (м, 1H), 3,78-3,81 (м, 1H), 3,60-3,63 (м, 1H), 3,26-3,33 (м, 1H), 3,02-3,03 (м, 1H), 2,59-2,62 (м, 1H).

Схема 8



Синтез соединения 17 и Соединения 18

трет-Бутил метил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (8-1)

В реакцию реакцию колбу загружают дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (806 мг, 1,46 ммоль), ацетат калия (2,86 г, 29,2 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (5,54 г, 21,9 ммоль) и промывают азотом. 1,4-диоксан (80 мл) и затем добавляют трет-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (полученный, как описано на Схеме 4) (5,20 г, 14,60 ммоль). После перемешивания при 90°C в течение 16 ч смесь концентрируют, разбавляют этилацетатом (200 мл) и фильтруют. Фильтрат промывают насыщенным

раствором соли (3×50 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и затем концентрируют с получением *трет*-бутил метил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата в виде коричневого масла (3,9 г, неочищенный), МС (ИЭР): m/z 404 $[M+H]^+$.

***трет*-Бутил метил((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (8-2)**

К 4-бромпиридину (2,21 г, 14,52 ммоль) и карбонату натрия (2,05 г, 194 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (707 мг, 0,1 экв.) добавляют *трет*-бутил метил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (неочищенный, 3,9 г, 9,68 ммоль) в толуоле (60 мл) и H₂O (12 мл). Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают при этой температуре в течение 16 ч под защитой N₂. После завершения, смесь фильтруют и затем концентрируют досуха. Остаток очищают хроматографией на колонке (элюируя из петролейного эфира до петролейного эфира/этилацетата=1/1) с получением *трет*-бутил метил((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата в виде бесцветного масла (2,5 г, выход: 73%), МС (ИЭР): m/z 355 $[M+H]^+$.

(R)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (8-3) и (S)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (8-4)

Рацемический *трет*-бутил метил((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (3,5 г) разделяют хиральной хроматографией на колонке (As-H 250×4,6 мм 5 мкм, соразтворитель MeOH (0,2% метанольный аммиак)) с получением (R)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (8-3) (1,2 г) и (S)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (8-4) (1,2 г).

(R)-N-Метил(5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина дигидрохлорид (Соединение 17)

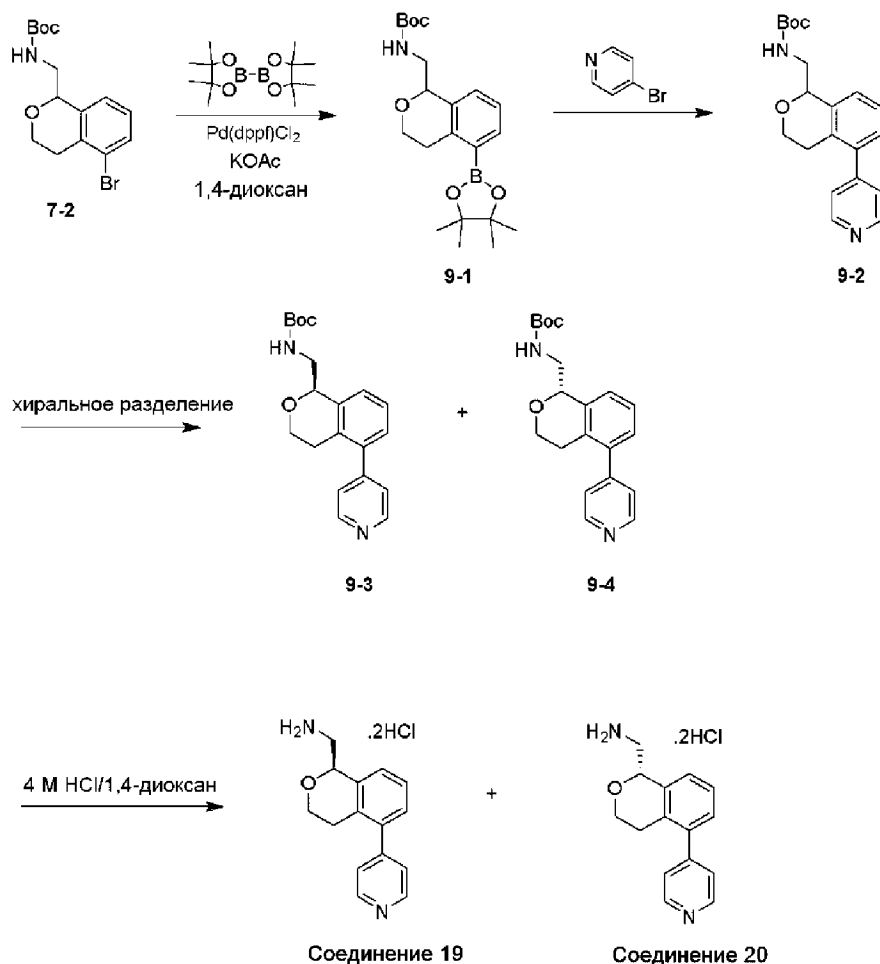
К раствору (R)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (450 мг, 1,26 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляют 4 М HCl/1,4-диоксан (3,9 мл, 12,6 ммоль, 4М). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который промывают (петролейным эфиром/этилацетатом=10/1, 100 мл) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (241 мг, выход: 73%), МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,96-8,98 (д, J=5,2 Гц, 2H), 8,20-8,21 (д, J=5,2 Гц, 2H), 7,45-7,53 (м, 3H), 5,26-5,27 (м, 1H), 4,18-4,22 (м, 1H), 3,69-3,82 (м, 2H), 3,39-3,44 (м, 1H), 3,09-3,13 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,65-2,68 (м, 1H).

(S)-N-Метил(5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина дигидрохлорид (Соединение 18)

К раствору (S)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (450 мг, 1,26 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляют 4 М HCl/1,4-диоксан (3,15 мл, 12,6 ммоль, 4М). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который промывают (петролейным эфиром/этилацетатом=10/1, 100

мл) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (250 мг, выход: 77,8%), МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,96-8,98 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 8,20-8,21 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,45-7,53 (м, 3H), 5,26-5,27 (м, 1H), 4,18-4,22 (м, 1H), 3,69-3,82 (м, 2H), 3,39-3,44 (м, 1H), 3,09-3,13 (м, 1H), 2,83(с, 3H), 2,65-2,68 (м, 1H).

Схема 9



Синтез соединения 19 и Соединения 20

терт-Бутил (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (9-1)

В колбу загружают 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (384 мг, 0,525 ммоль), ацетат калия (1030 мг, 10,51 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,26 г, 8,93 ммоль). Добавляют 1,4-диоксан (50 мл) и колбу промывают азотом. Затем добавляют *терт*-бутил (5-бромизохроман-1-ил)метилкарбамат (7-2) (полученный, как описано на Схеме 7) (1,8 г, 5,25 ммоль). После перемешивания при 90°C в течение 16 ч, смесь концентрируют, разбавляют этилацетатом (200 мл) и фильтруют. Фильтрат промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и затем концентрируют с получением *терт*-бутил (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамата в виде коричневого масла (3,6 г, неочищенный), МС (ИЭР): m/z 334 $[M-55]^+$.

терт-Бутил (5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (9-2)

К 4-бромпиридину (1,45 г, 9,24 ммоль) и карбонату натрия (1,63 г, 15,4 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладия(II) (563 мг, 0,77 ммоль) добавляют *трет*-бутил ((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (неочищенный, 3 г, 7,70 ммоль) в толуоле (50 мл) и H₂O (10 мл). Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают при этой температуре в течение 16 ч под защитой N₂. После завершения, смесь фильтруют и затем концентрируют с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (элюируя из петролейного эфира до петролейного эфира/этилацетата=1/1) с получением *трет*-бутил (5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамата в виде бесцветного масла (2 г, выход: 76,4%), МС (ИЭР): m/z 285 [M-55]⁺.

(R)-трет-Бутил (5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (9-3) и (S)-трет-бутил (5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (9-4)

Рацемический *трет*-бутил (5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (4,2 г) загружают в хиральную колонку (As-H 250×4,6 мм 5 мкм, соразтворитель MeOH (1% метанольный аммиак)) и разделяют с получением (R)-*трет*-бутил (5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамата (1,4 г) и (S)-*трет*-бутил (5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамата (1,4 г).

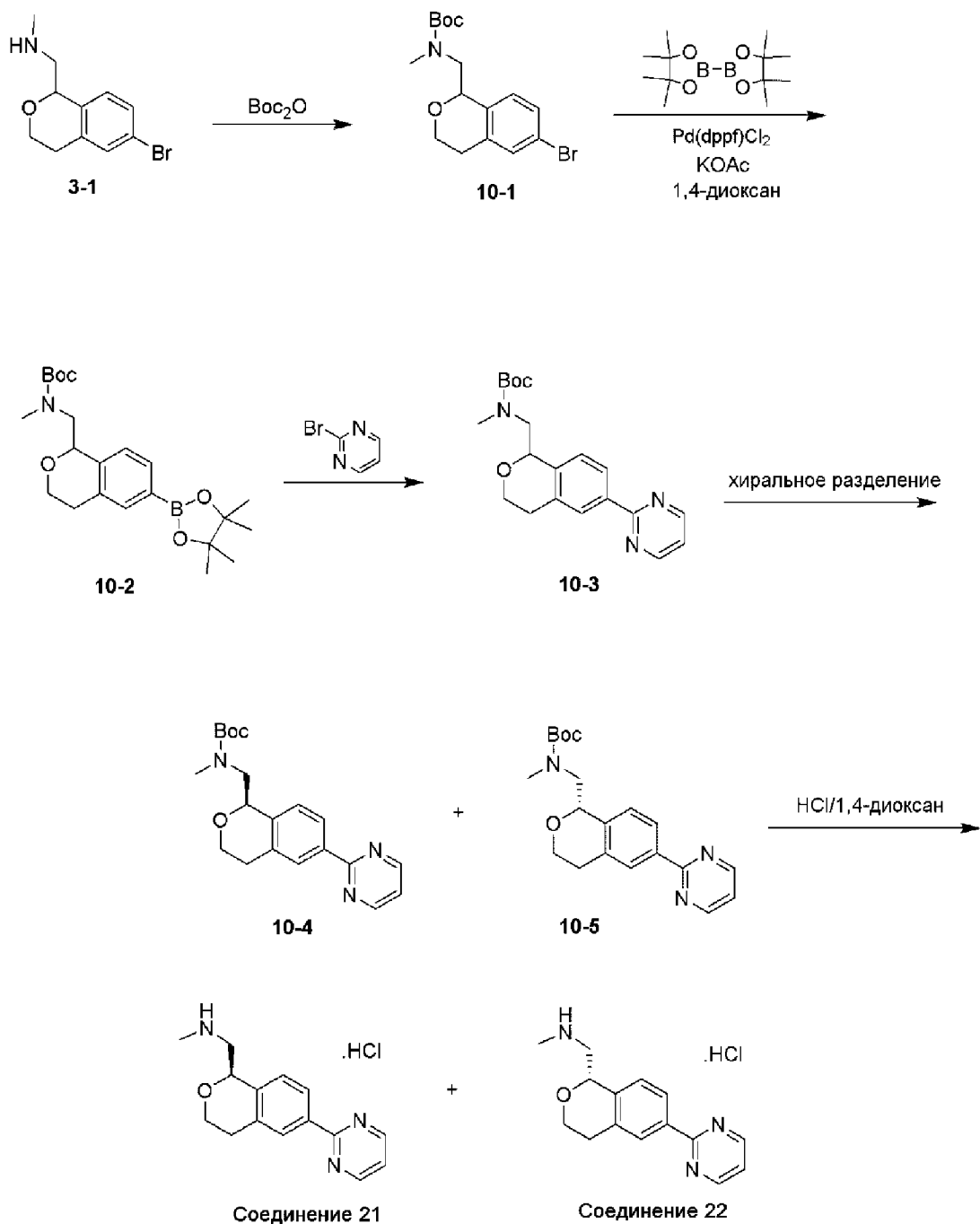
(R)-(5-(Пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 19)

К раствору (R)-*трет*-бутил (5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил) метилкарбамата (500 мг, 1,46 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляют 4 М HCl/1,4-диоксан (3,6 мл, 14,5 ммоль, 4М). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют с получением (R)-(5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорида в виде белого твердого вещества. (0,27 г, выход: 76%), МС (ИЭР): m/z 241 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,94-8,96 (д, J=5,2 Гц, 2H), 8,18-8,20 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,45-7,54 (м, 3H), 5,16-5,17 (м, 1H), 4,17-4,21 (м, 1H), 3,60-3,81 (м, 2H), 3,27-3,33 (м, 1H), 3,07-3,13 (м, 1H), 2,63-2,67 (м, 1H).

(S)-(5-(Пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 20)

К раствору (S)-*трет*-бутил (5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамата (500 мг, 1,46 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляют 4 М HCl/1,4-диоксан (3,6 мл, 14,5 ммоль, 4М). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют с получением (S)-(5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорида в виде белого твердого вещества (0,26 г, выход: 75,4%), МС (ИЭР): m/z 241 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,94-8,96 (д, J=5,2 Гц, 2H), 8,18-8,19 (д, J=5,2 Гц, 2H), 7,44-7,54 (м, 3H), 5,16-5,17 (м, 1H), 4,17-4,21 (м, 1H), 3,60-3,82 (м, 2H), 3,27-3,37 (м, 1H), 3,07-3,13 (м, 1H), 2,63-2,67 (м, 1H).

Схема 10



Синтез соединения 21 и Соединения 22

(*трет*-Бутил ((6-бромисохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (10-1)

К раствору 1-(6-бромисохроман-1-ил)-N-метилметанамина (3-1) (получен, как описано выше на Схеме 3) (2,6 г, 10,1 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляют ди-*трет*-бутил дикарбонат (2,42 г, 11,1 ммоль) и триэтиламин (2,04 г, 20,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Растворитель удаляют, и остаток очищают флэш-хроматографией на колонке (петролейный эфир:этилацетат=9:1) с получением *трет*-бутил ((6-бромисохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (3,40 г, выход 93%) в виде желтого масла. MS: $m/z=356$ [M+H]⁺.

(*трет*-Бутил

метил((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (10-2)

В колбу загружают комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (409 мг, 0,1 экв.), ацетат калия (1,10 г, 11,22 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,41 г, 9,52 ммоль), промывают азотом. Затем добавляют 1,4-диоксан (30 мл) и трет-бутил ((6-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (2 г, 5,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают, концентрируют и разбавляют этилацетатом (100 мл) и фильтруют. Фильтрат промывают насыщенным раствором соли (3×100 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и затем концентрируют с получением неочищенного (трет-бутил метил((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (2,7 г, выход 86%) ИЭР: $m/z=304$ [M-100+H]⁺, 348 [M-55]⁺.

***трет*-Бутил метил((6-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (10-3)**

Смесь *трет*-бутил метил((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1,3 г, 3,22 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (213 мг, 0,1 экв.), 2-бромпиримидина (464 мг, 2,92 ммоль) и водн. карбоната натрия (620 мг, 5,85 ммоль) в толуоле (20 мл) дегазируют продуванием азота. Смесь затем нагревают при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом (150 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюируя петролейным эфиром:этилацетатом=6:1 с получением трет-бутил метил((6-(пиримидин-2-ил) исохроман-1-ил)метил)карбамата (970 мг, выход 90%) в виде желтого масла. ИЭР: $m/z=256$ [M-100+H]⁺.

(R)-*трет*-Бутил метил((6-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (10-4) и (S)-*трет*-бутил метил((6-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (10-5)

Рацемический *трет*-бутил метил((6-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (2,6 г, 7,31 ммоль) загружают в хиральную колонку (OJ-H (250×4,6 мм 5 мкм), подвижная фаза: MeOH (0,1% NH₄OH)) и разделяют с получением (R)-*трет*-бутил метил((6-(пиримидин-2-ил) исохроман-1-ил)метил)карбамата (620 мг, выход 23%) в виде желтого масла и (S)-*трет*-бутил метил((6-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1,2 г, выход 46%) в виде желтого масла.

(R)-N-Метил-1-(6-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 21)

К раствору (R)-*трет*-бутил метил((6-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (690 мг, 1,94 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют HCl/1,4-диоксан (4M, 2,9 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют досуха и растирают с этилацетатом. Фильтровальную лепешку промывают 100 мл этилацетата и сушат в вакууме с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (533 мг,

выход 93%). ИЭР: $m/z=256$ $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 9,20-9,18(м, 2H), 8,26 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,23 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 3,96-3,90 (м, 1H), 3,74-3,70 (м, 1H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,97-2,91 (м, 1H), 2,81(с, 3H).

(S)-N-Метил-1-(6-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 22)

К раствору (S)-*трет*-бутил метил((6-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1,2 г, 3,37 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляют HCl/1,4-диоксан (5,05 мл, 20,2 ммоль, 4 M). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют досуха и остаток промывают этилацетатом с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (538 мг, выход: 55%). ИЭР: $m/z=256$ $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 9,17 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 8,28 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,82 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,25-5,23 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,75-3,72 (м, 1H), 3,43-3,33 (м, 1H), 3,19-3,14 (м, 1H), 2,98-2,83 (м, 1H), 2,81 (с, 3H).

Синтез соединения 23 и Соединения 24

(S)-N-Метил-1-(5-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 23)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 8, заменяя 2-бромпиримидином 4-бромпиридин. Указанное в заголовке соединение выделяют в виде белого твердого вещества (441 мг, выход: 81,6%). ИЭР: $m/z=256[M+1]^+$, эи%=97% (В.У.: 4,59 мин) ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,20~9,18(д, $J=5,6$ Гц, 2H), 7,85~7,82 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,74~7,72(т, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,53~7,2 (д, $J=4,6$ Гц 2H), 5,24~5,21 (м, 1H), 4,23~4,17 (м, 1H), 3,84~3,78 (м, 1H), 3,70~3,66 (дд, $J_1=12,8$, $J_2=2,8$ Гц, 1H), 3,42~3,37 (м, 1H), 3,30~3,25 (м, 1H), 2,92~2,88 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

(R)-N-Метил-1-(5-(пиримидин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 24)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 8, заменяя 2-бромпиримидином 4-бромпиридин. Указанное в заголовке соединение выделяют в виде белого твердого вещества (397 мг, выход: 64,5%). ИЭР: $m/z=256[M+1]^+$, эи%=100% (В.У.: 3,97 мин). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,29~9,28 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 7,97~7,95 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,75~7,73(дд, $J_1=6,8$, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 7,59~7,53 (м, 2H), 5,26~5,24 (м, 1H), 4,23~4,18 (м, 1H), 3,85~3,79 (м, 1H), 3,72~3,68 (дд, $J_1=12,8$, $J_2=3,0$ Гц, 1H), 3,43~3,37 (м, 1H), 3,28~3,26 (м, 1H), 2,95~2,90 (м, 1H), 2,81 (с, 3H).

Синтез соединения 25 и соединения 26

Rel-(S)-N-Метил-1-(7-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 25)

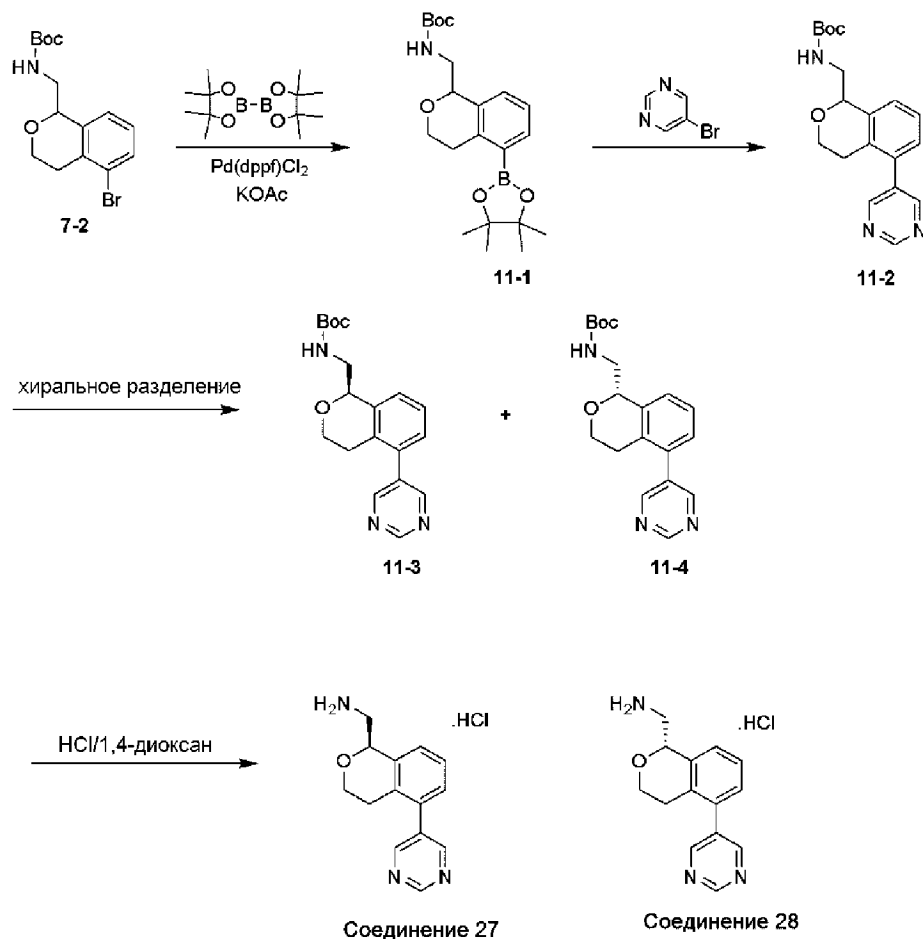
Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 2, заменяя 5-бромпиримидином 3-бромпиридин. Растирание с этилацетатом дает желаемый продукт в виде белого твердого вещества. (90 мг, чистота: 95%, эи%: 100%,

выход: 80,1%). МС (ИЭР): $m/z=256[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,38 (шс, 1H), 9,20 (с, 3H), 8,88 (шс, 1H), 7,74-7,72 (м, 2H), 7,38 (д, $J_2=6,4$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J_2=7,2$ Гц, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,76-3,72 (м, 1H), 3,32-3,27 (м, 1H), 2,97-2,91 (м, 1H), 2,85-2,80 (м, 1H), 2,62-2,60 (м, 3H).

Rel-(R)-N-Метил-1-(7-(пиридин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 26)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 2, заменяя 5-бромпиридином 3-бромпиридин. Растирание с этилацетатом дает желаемый продукт в виде белого твердого вещества. (140 мг, чистота: 100%, эи%: 100%, выход: 85,3%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): $m/z=256[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,38 (шс, 1H), 9,20 (с, 3H), 8,88 (шс, 1H), 7,74-7,72 (м, 2H), 7,38 (д, $J_2=6,4$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J_2=7,2$ Гц, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,76-3,72 (м, 1H), 3,32-3,27 (м, 1H), 2,97-2,91 (м, 1H), 2,85-2,80 (м, 1H), 2,62-2,60 (м, 3H).

Схема 11



Синтез соединения 27 и соединения 28

трет-Бутил (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (11-1)

В колбу загружают 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорид (320 мг, 0,1 экв.), ацетат калия (859 мг, 8,76 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,88 г, 7,44 ммоль) и 1,4-диоксан (30 мл), промывают азотом.

Затем добавляют трет-бутил ((6-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (полученный, как описано на Схеме 7) (1,5 г, 4,38 ммоль). После перемешивания при 90°C в течение 16 ч, реакционную смесь отслеживают ЖХМС. Смесь концентрируют, затем разбавляют этилацетатом (200 мл), фильтруют. Фильтрат промывают насыщенным раствором соли (3×100 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и затем концентрируют с получением 3 г неочищенного продукта в виде коричневого масла, которое подходит для применения без дальнейшей очистки. ИЭР: $m/z=290[M-100+N]^+$, 334 $[M-55]^+$.

***трет*-Бутил (5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (11-2)**

К смеси 5-бромпиримидина (1,46 г, 9,24 ммоль) и карбоната натрия (1,63 г, 15,4 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (563 мг, 0,1 экв.) добавляют *трет*-бутил ((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (неочищенный, 3 г, 7,70 ммоль) в толуоле (30 мл) и H₂O (8 мл). Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают при этой температуре в течение 16 ч под защитой N₂. После завершения, смесь фильтруют и затем концентрируют с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке (ПЭ:ЭА=1:1) с получением продукта (2,2 г, выход: 86%) в виде бесцветного масла. ИЭР: $m/z=286 [M-55]^+$.

(R)-*трет*-бутил (5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (11-3) и (S)-*трет*-бутил (5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (11-4)

Рацемический *трет*-бутил ((5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (5,5 г) загружают в хиральную колонку (OZ-H 250×4,6 мм 5 мкм, сорастворитель MeOH (0,2% метанольный аммиак)) и разделяют с получением (R)-*трет*-бутил ((5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1,2 г, выход: 21,8%), (S)-*трет*-бутил ((5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1,2 г, выход: 21,8%).

rel-(R)-(5-(Пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 27)

К раствору rel-(R)-*трет*-бутил ((5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (700 мг, 2,05 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляют HCl/1,4-диоксан (449 мг, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют с получением продукта (500 мг, выход 88,0%), который очищают преп-ВЭЖХ с получением (R)-(5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина (400 мг). К раствору rel-(R)-(5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина (350 мг, 1,45 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляют HCl/этилацетат (156 мг, 4,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 мин. После завершения, смесь концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход: 61,3%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР: $m/z=242 [M+N]^+$, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,22 (с, 1H), 8,88 (с, 2H), 8,30 (с, 2H), 7,38-7,40 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,29-7,32 (м, 1H), 5,08-5,10 (д, J=8 Гц, 1H), 3,97-4,02 (м, 1H), 3,65-3,71 (м, 1H), 3,40-3,45 (м, 1H), 3,05-3,12 (м, 1H), 2,77-2,84 (м,

1H), 2,50-2,62 (м, 1H).

rel-(S)-(5-(Пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 28)

К раствору *rel*-(S)-*трет*-бутил ((5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (700 мг, 2,05 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляют HCl/1,4-диоксан (3,1 мл, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют с получением продукта (500 мг, выход 88,0%), который очищают преп-ВЭЖХ с получением (S)-(5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина (400 мг). К раствору (S)-(5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина (300 мг, 1,24 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляют HCl/этилацетат (1,3 мл, 3,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 мин. После завершения, смесь концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (222 мг, выход: 40%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР: $m/z=242$ [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,22 (с, 1H), 8,88 (с, 2H), 8,25 (с, 3H), 7,38-7,40 (м, 2H), 7,29-7,32 (м, 1H), 5,06-5,09 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,97-4,01 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 3,43-3,44 (м, 1H), 3,08-3,12 (м, 1H), 2,77-2,80 (м, 1H), 2,58-2,63 (м, 1H).

Синтез соединения 29 и соединения 30.

Указанные в заголовке соединения получают с применением методики, показанной на Схеме 11, заменяя *трет*-бутил метил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбаматом (8-2) *трет*-бутил (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат.

rel-(R)-N-Метил-1-(5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 29)

ИЭР: $m/z=256$ [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,60 (шс, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,96 (шс, 1H), 8,89 (с, 2H), 8,78 (шс, 1H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,30-7,28 (м, 1H), 5,24-5,22 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,24-3,21 (м, 1H), 2,80-2,74 (м, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,49-2,48 (м, 3H).

rel-(S)-N-Метил-1-(5-(пиримидин-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 30)

ИЭР: $m/z=242$ [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,58 (шс, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,96 (шс, 1H), 8,89 (с, 2H), 8,78 (шс, 1H), 7,41-7,36 (м, 2H), 7,30-7,28 (м, 1H), 5,24-5,22 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,24-3,21 (м, 1H), 2,80-2,74 (м, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,60-2,58 (м, 3H).

Синтез соединения 31 и соединения 32

Указанные в заголовке соединения получают с применением методики, показанной на Схеме 10, заменяя 3-бромпиридазином 2-бромпиримидин.

Rel-(R)-N-Метил-1-(6-(пиридазин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 31)

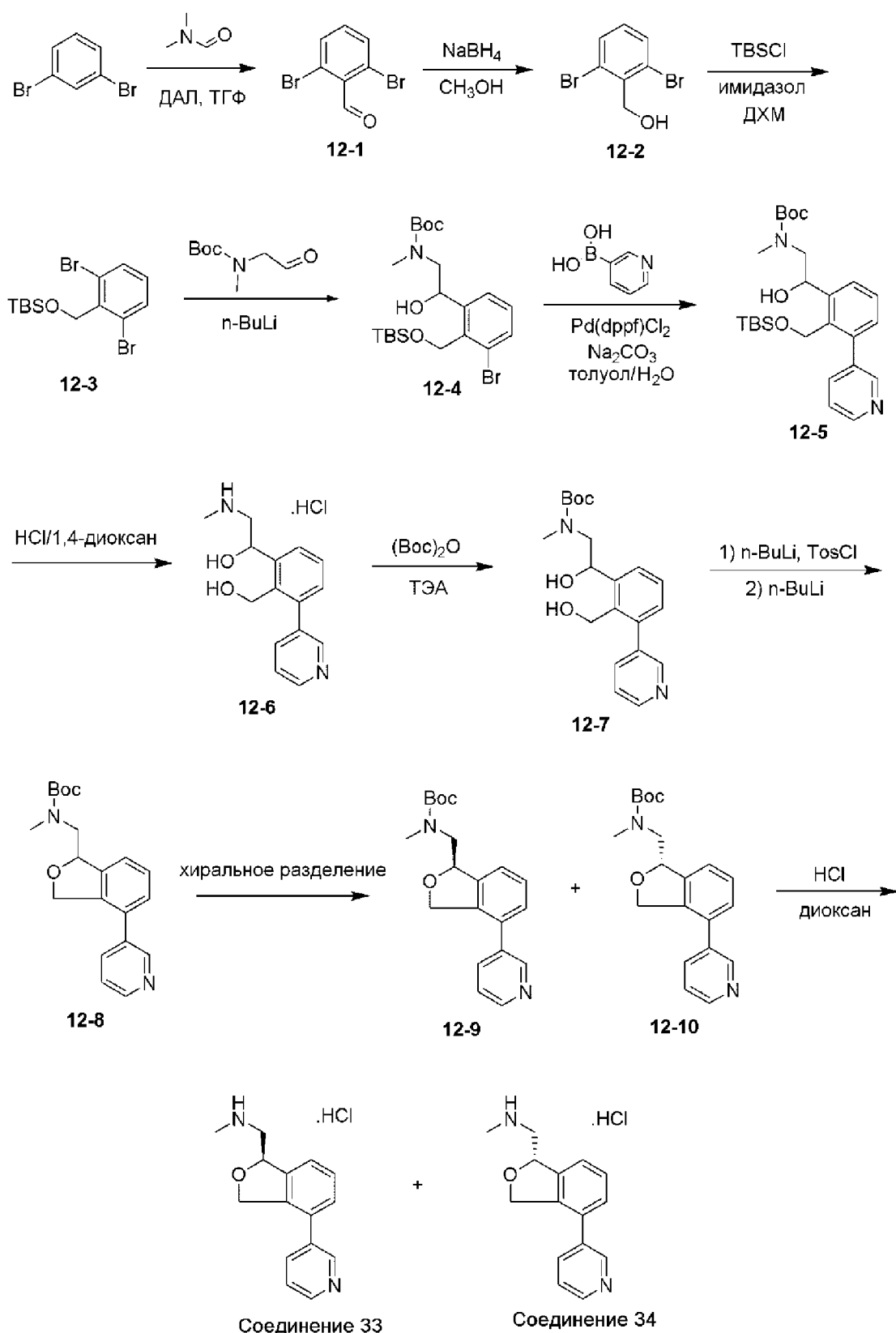
Желаемый продукт получают в виде белого твердого вещества (100 мг, чистота:

100%, эи%: 100%, выход: 81,2%). МС (ИЭР): m/z 256[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,25-9,24 (м, 1H), 9,10 (шс, 1H), 8,74 (шс, 1H), 8,30-8,28 (м, 1H), 8,04 (д, J=4,4 Гц, 2H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 5,18 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 3,88-3,84 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 1H), 3,03-2,98 (м, 1H), 2,92-2,89 (м, 1H), 2,64-2,60 (м, 3H).

Rel-(S)-N-Метил-1-(6-(пиридазин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 32)

Желаемый продукт получают в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z =56[M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,25-9,24 (м, 1H), 9,10 (шс, 1H), 8,74 (шс, 1H), 8,30-8,28 (м, 1H), 8,04 (д, J=4,4 Гц, 2H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 5,18 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 3,88-3,84 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 1H), 3,03-2,98 (м, 1H), 2,92-2,89 (м, 1H), 2,64-2,60 (м, 3H).

Схема 12



Синтез соединения 33 и соединения 34

2,6-Дибромбензальдегид (12-1)

К раствору 1,3-дибромбензола (10 г, 42,3 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляют диизопропилазанид лития (5,43 г, 50,7 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. N, N-Диметилформамид (3,70 г, 50,7 ммоль)

добавляют, и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. После завершения, 5N HCl (60 мл) добавляют в реакционную смесь, и смесь нагревают до кт. Смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×100 мл), затем сушат над сульфатом натрия. Фильтрация и удаление растворителя дает продукт (11,5 г) в виде желтого твердого вещества, которое подходит для применения без дальнейшей очистки.

(2,6-Дибромфенил)метанол (12-2)

К раствору 2,6-дибромбензальдегида (11,9 г, 45,46 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляют боргидрид натрия (2,57 г, 68,18 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. После завершения, воду (100 мл) добавляют в реакционную смесь, и смесь экстрагируют этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические фазы сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют досуха в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (ПЭ:ЭА=10:1) с получением (2,6-дибромфенил)метанола (9 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества.

***трет*-Бутил (2,6-дибромбензилокси)диметилсилан (12-3)**

К раствору (2,6-дибромфенил)метанола (5 г, 18,8 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляют *трет*-бутилхлордиметилсилан (4,25 г, 28,2 ммоль) и 1Н-имидазол (1,91 г, 28,2 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь промывают водой (3×100 мл), органический слой сушат над Na_2SO_4 . Органический слой фильтруют и концентрируют досуха. Очистка хроматографией на колонке (ПЭ) дает продукт (7 г, выход: 95%).

***трет*-Бутил 2-(3-бром-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)фенил)-2-гидроксиэтил(метил)карбамат (12-4)**

К раствору *трет*-бутил ((2,6-дибромбензил)окси)диметилсилана (2,5 г, 6,57 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл) добавляют *n*-бутиллитий (462 мг, 7,22 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. К смеси добавляют *трет*-бутил метил(2-охоетил)карбамат (1,25 г, 7,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 3 ч. После завершения, водн. NH_4Cl (8 мл) добавляют для остановки реакции при -78°C . Затем смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл) и объединенные органические слои сушат и фильтруют. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта 4 г в виде желтого масла, которое подходит для применения без дальнейшей очистки. ИЭР: $m/z=496$ $[\text{M}+23]^+$

***трет*-Бутил(2,6-дибромбензилокси)диметилсилан (12-5)**

К *трет*-бутил 2-(3-бром-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)фенил)-2-гидроксиэтил(метил)карбамату (6,5 г, 13,6 ммоль) и карбонату натрия (2,88 г, 27,2 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоте (2 г, 16,3 ммоль) и $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладию(II) (995 мг, 1,36 ммоль) добавляют толуол (60 мл) и H_2O (13,6 мл). Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 16 ч. После завершения, реакционную смесь охлаждают и фильтруют. Фильтрат

концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на колонке (ПЭ:этилацетат=4:1) с получением *трет*-бутил (2-гидрокси-2-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)(метил)карбамата (5,8 г, выход 88%) в виде желтого масла. ИЭР: $m/z=473$ $[M+H]^+$.

2-Гидрокси-2-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)-N-метилэтанаминия хлорид (12-6)

К раствору *трет*-бутил (2-(2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (400 мг, 846 мкмоль) в этилацетате (10 мл) добавляют HCl/1,4-диоксан (304 мг, 8,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем концентрируют с получением неочищенного продукта (200 мг) в виде желтого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС: (ИЭР: $m/z=259$ $[M+H]^+$).

***трет*-Бутил 2-гидрокси-2-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил(метил)карбамат (12-7)**

К раствору 1-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)-2-(метиламино)этанола (3 г, 11,6 ммоль, неочищенный) в дихлорметане (50 мл) добавляют триэтиламин (3,52 г, 34,8 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (3,03 г, 13,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Реакционную смесь промывают водой (3×30 мл) и объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия. Органический слой фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке (ДХМ:MeOH=20:1) с получением *трет*-бутил (2-гидрокси-2-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)(метил)карбамата (3,3 г, выход 79%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР: $m/z=359$ $[M+H]^+$.

***трет*-Бутил метил((4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (12-8)**

К раствору *трет*-бутил (2-гидрокси-2-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)этил)(метил)карбамата (1,79 г, 5 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C добавляют н-бутиллитий (2,5 М, 2,19 мл, 5,50 ммоль) по каплям в течение 5 мин при -78°C . Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Раствор тозилхлорида (1,04 г, 5,50 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляют по каплям в течение 5 мин при -78°C . Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Еще эквивалент н-бутиллития (2,5 М, 2,19 мл, 5,50 ммоль) добавляют по каплям в течение 5 мин при -78°C . Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. После завершения, реакционную смесь осторожно гасят водой (80 мл) при 0°C и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают на колонке с двуокисью кремния (элюируя метанолом:дихлорметаном от 1/100 до 1/20) с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с обращенной фазой (элюируя ацетонитрилом в воде от 0% до 60%, 0,1% NH_4OH в воде) с получением *трет*-бутил метил((4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-

ил)метил)карбамата в виде желтого масла (250 мг, выход: 14,7%), МС ИЭР: $m/z=341$ $[M+H]^+$.

(R)-трет-Бутил метил((4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (12-9) и (S)-трет-бутил метил((4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (12-10)

Рацемический трет-бутил метил((4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (300 мг, 881 мкмоль) загружают в хиральную колонку ((AD-H 4,6×250 мм 5 мкм) подвижная фаза: MeOH (0,2% метанольный аммиак)) и разделяют с получением (R)-трет-бутил метил((4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата (110 мг) и (S)-трет-бутил метил((4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата (100 мг, выход 70%) в виде желтого масла.

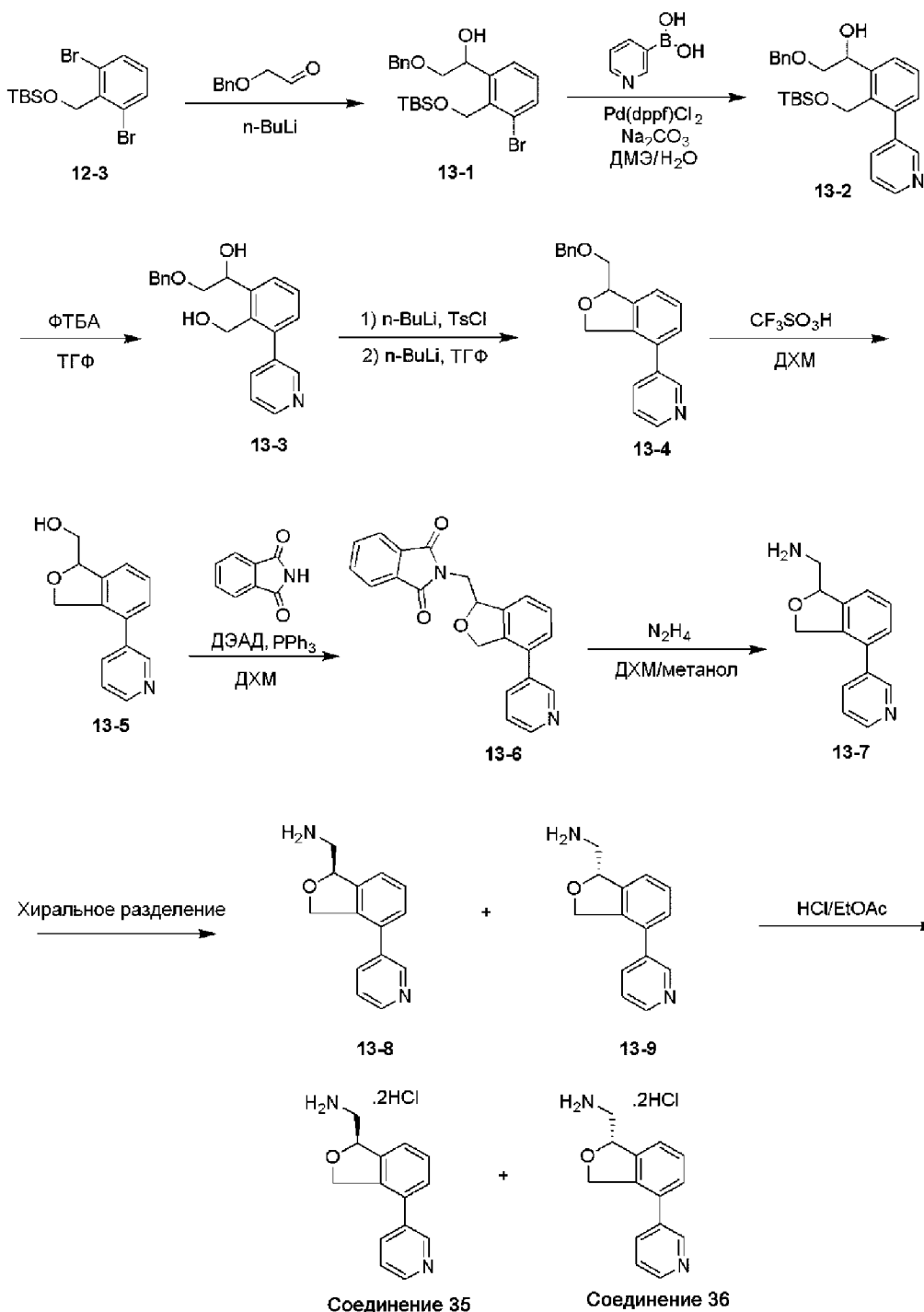
(R)-N-Метил-1-(4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 33)

К раствору (R)-трет-бутил метил((4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата (140 мг, 411 мкмоль) в этилацетате (10 мл) добавляют HCl/ЭА (88,5 мг, 2,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 мин. После завершения, смесь концентрируют с получением твердого вещества, которое растирают с простым эфиром с получением желаемого продукта (114 мг) в виде желтого твердого вещества. (Выход: 99%) ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 9,07 (с, 1H), 8,91 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,79-8,77 (м, 1H), 8,23-8,20 (м, 1H), 7,67-7,59 (м, 3H), 5,64-5,62 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,44-5,04 (м, 1H), 5,35-5,33 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 2,81 (с, 3H).

(S)-N-Метил-1-(4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 34)

К раствору (S)-трет-бутил метил((4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата (140 мг, 411 мкмоль) в этилацетате (10 мл) добавляют HCl/ЭА (88,5 мг, 2,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 мин. После завершения, смесь концентрируют с получением твердого вещества, которое растирают с простым эфиром с получением желаемого продукта (114 мг) в виде желтого твердого вещества. (Выход: 97%) ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 9,07 (с, 1H), 8,92 (д, $J=6$ Гц, 1H), 8,80-8,77 (м, 1H), 8,24-8,20 (м, 1H), 7,67-7,58 (м, 3H), 5,64-5,62 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,44-5,04 (м, 1H), 5,36-5,32 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 2,81 (с, 3H).

Схема 13



Синтез соединения 35 и соединения 36

**2-(Бензилокси)-1-(3-бром-2-(((трет-
бутилдиметилсилил)окси)метил)фенил)этанол (13-1)**

К раствору *трет*-бутил((2,6-дибромбензил)окси)диметилсилана (полученный, как описано на Схеме 12) (9 г, 23,6 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл) при -78°C добавляют н-бутиллитий (2,5 М, 9,44 мл, 23,6 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Раствор 2-(бензилокси)ацетальдегида (3,88 г, 25,9 ммоль) в диэтиловом эфире (5 мл) добавляют по каплям в течение 5 мин при -78°C. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 6 ч. После завершения,

реакционную смесь осторожно гасят водой при 0°C и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме досуха. Очистка хроматографией на колонке с двуокисью кремния (элюируя из петролейного эфира до петролейного эфира/этилацетата=5/1) дает 2-(бензилокси)-1-(3-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)фенил)этанол в виде белого твердого вещества (5,8 г, выход: 54,7%), МС (ИЭР): $m/z=473$ $[M+Na]^+$.

2-(Бензилокси)-1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)этанол (13-2)

К раствору 2-(бензилокси)-1-(3-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)фенил)этанола (6,6 г, 14,6 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле/воде=5/1 (180 мл) добавляют карбонат натрия (3,09 г, 29,2 ммоль), пиридин-3-илбороновую кислоту (2,69 г, 21,9 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (596 мг, 730 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. После завершения, реакцию смесь фильтруют через целит и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют досуха в вакууме. Очищают хроматографией на колонке с двуокисью кремния (элюируя из петролейного эфира до петролейного эфира/этилацетата=2/1) с получением 2-(бензилокси)-1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)этанола в виде желтого масла (5,4 г, выход: 82,3%), МС (ИЭР)= m/z 450 $[M+H]^+$.

2-(Бензилокси)-1-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)этанол (13-3)

К раствору 2-(бензилокси)-1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)этанола (5,4 г, 12,0 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляют фторид тетрабутиламония (3,13 г, 12,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения, реакцию смесь концентрируют с получением остатка, который разбавляют этилацетатом (200 мл), нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия, промывают насыщенным раствором соли (4×50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (элюируя дихлорметаном/метанолом от 1000/1 до 40/1) с получением 2-(бензилокси)-1-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)этанола в виде желтого твердого вещества (3 г, выход: 74,6%), МС (ИЭР): $m/z=336$ $[M+H]^+$.

2-(Бензилокси)-1-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)этанол (13-4)

К раствору 2-(бензилокси)-1-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-3-ил)фенил)этанола (2,6 г, 7,75 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при -78°C добавляют н-бутиллитий (3,46 мл, 2,5 М, 8,52 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Раствор 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (1,62 г, 8,52 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляют по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Дополнительный н-бутиллитий (3,71 мл, 2,5 М, 9,29 ммоль) добавляют по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают при

0°C в течение 3 ч. После завершения, реакционную смесь гасят водой (150 мл) при 0°C, экстрагируют этилацетатом (3×150 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (элюируя дихлорметаном/метанолом от 100/1 до 30/1) с получением 3-(1-((бензилокси)метил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)пиридина в виде желтого масла (1,1 г, выход: 44,8%), МС (ИЭР): $m/z=318$ [M+H]⁺.

4-(Пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанол (13-5)

К раствору 3-(1-((бензилокси)метил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)пиридина (1,1 г, 3,46 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляют трифторметансульфоновую кислоту (2,77 г, 20,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. После завершения, реакционную смесь нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном (3×100 мл) и сушат над безводным сульфатом натрия. Фильтрация дает остаток, который очищают преп-ТСХ (элюируя дихлорметаном/метанолом=20/1) с получением 4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанола в виде желтого масла (550 мг, выход: 69,9%), МС (ИЭР): $m/z=228$ [M+H]⁺.

2-((4-(Пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (13-6)

К раствору 4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанола (450 мг, 1,98 ммоль) в дихлорметане (25 мл) в атмосфере азота добавляют изоиндолин-1,3-дион (407 мг, 2,77 ммоль), трифенилфосфин (776 мг, 2,96 ммоль) и диэтилазодикарбоксилат (515 мг, 2,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 3 ч. После завершения, реакционную смесь разбавляют водой (50 мл), экстрагируют дихлорметаном (3×50 мл) и сушат над безводным сульфатом натрия. Концентрация в вакууме дает остаток, который перекристаллизовывают с метанолом с получением 2-((4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона в виде белого твердого вещества (460 мг, выход: 65%), МС (ИЭР): $m/z=357$ [M+H]⁺.

4-(Пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамин (13-7)

К раствору 2-((4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (760 мг, 2,13 ммоль) в дихлорметане/метаноле=1/1 (100 мл) добавляют гидрат гидразина (80%, 662 мг, 10,6 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 60°C и перемешивают в течение 16 ч. После завершения, реакционную смесь охлаждают до кт и образовавшийся белый осадок фильтруют и промывают с дихлорметаном (100 мл). Фильтрат концентрируют в вакууме, повторно растворяют в дихлорметане (200 мл) и фильтруют снова и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле с обращенной фазой (элюируя ацетонитрилом в воде от 0% до 20%, 0,1% гидроксида аммония в воде) с получением 4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина в виде желтого масла (200 мг, выход: 41,5%), МС (ИЭР): $m/z=227$ [M+H]⁺.

(R)-(4-(Пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина (13-8) и (S)-(4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина (13-9)

Рацемический (4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина (200 мг, 883 мкмоль) загружают в хиральную колонку ВЭЖХ (соразтворитель: MeOH (0,2% метанольный аммиак); колонка: AD-H (4,6×250 мм, 5 мкм)) и разделяют с получением (R)-(4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина в виде желтого масла (95 мг, выход: 47,7%), эи: 95% и (S)-(4-(пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина в виде желтого масла (95 мг, выход: 47,7%), эи: 96%.

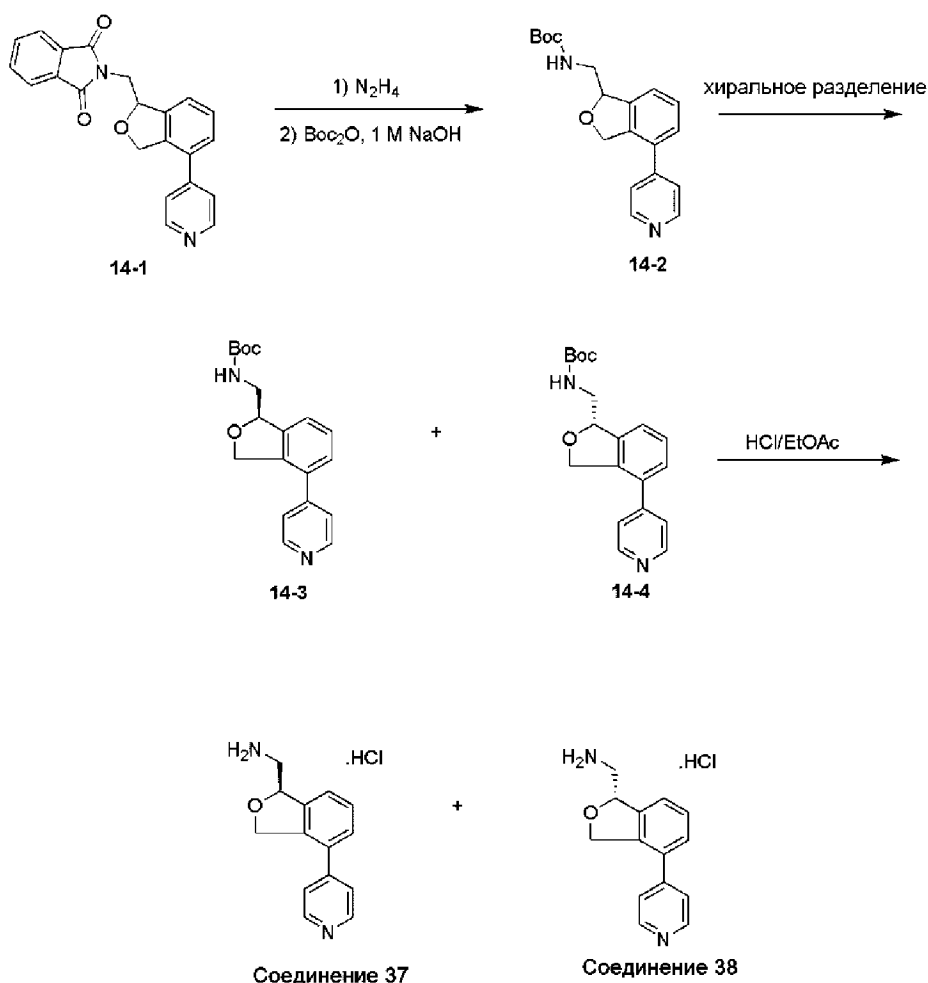
(R)-(4-(Пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 35)

(R)-(4-(Пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина (95 мг, 419 мкмоль) растворяют в этилацетате (10 мл). Добавляют 3 М HCl/этилацетат (2 мл), и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 мин. После завершения, реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который промывают (петролейный эфир/этилацетат=50/1, 50 мл) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (76 мг, выход: 59,4%), МС (ИЭР): $m/z=227$ [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,70 (с, 1H), 8,91-8,93 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,77-8,79 (м, 1H), 8,20-8,24 (м, 1H), 7,58-7,67 (м, 3H), 5,57-5,59 (м, 1H), 5,31-5,43 (м, 2H), 3,52-3,56 (дд, J₁=4,0 Гц, J₂=13,6 Гц, 1H), 3,22-3,27 (м, 1H).

(S)-(4-(Пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 36)

(S)-(4-(Пиридин-3-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина (95 мг, 419 мкмоль) растворяют в этилацетате (10 мл). Добавляют 3М HCl/этилацетат (2 мл), и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 мин. После завершения, реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который промывают (петролейный эфир/этилацетат=50/1, 50 мл) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (76 мг, выход: 61,2%), МС (ИЭР): $m/z=227$ [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,86-8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,74-8,76 (дд, J₁=5,2 Гц, J₂=1,2 Гц, 1H), 8,37-8,40 (м, 1H), 7,88-7,91 (м, 1H), 7,56-7,61 (м, 3H), 5,55-5,57 (м, 1H), 5,28-5,38 (м, 2H), 3,49-3,54 (м, 1H), 3,21-3,27 (м, 1H).

Схема 14



Синтез соединения 37 и соединения 38

трет-Бутил (4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метилкарбамат (14-2)

К раствору 2-((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (14-1) (1,26 г, 3,53 ммоль) (получен с применением методики, описанной на Схеме 13, заменяя пиридин-4-илбороновой кислотой пиридин-3-илбороновую кислоту) в ДХМ/EtOH=1/1 (100 мл) добавляют диазен (1,13 г, 35,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до кт и образовавшийся белый осадок фильтруют. Осадок промывают дихлорметаном (100 мл), и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют ТГФ (50 мл) и водой (50 мл) и добавляют 4 М NaOH (1,76 мл, 4 М, 7,06 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,54 г, 7,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения, смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (элюируя из петролейного эфира до петролейного эфира/этилацетата=5/1) с получением *трет*-бутил (4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метилкарбамата в виде желтого масла, 600 мг, Выход: 52,1%, МС (ИЭР) $m/z=327$ $[M+H]^+$.

(*R*)-*трет*-Бутил

(4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-

ил)метилкарбамат (14-3) и (S)-трет-бутил (4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метилкарбамат (14-4)

Рацемический трет-бутил ((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (540 мг, 1,65 ммоль) загружают в хиральную колонку ((колонка: AD-H (250×4,6 мм 5 мкм); подвижная фаза: MeOH (0,2% метанольный аммиак)) и разделяют с получением (R)-трет-бутил ((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата в виде желтого масла (250 мг, выход: 46,4%, 100% эи) и (S)-трет-бутил ((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата в виде желтого масла (250 мг, выход: 46,4%, 99% эи).

rel-(R)-(4-(Пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 37)

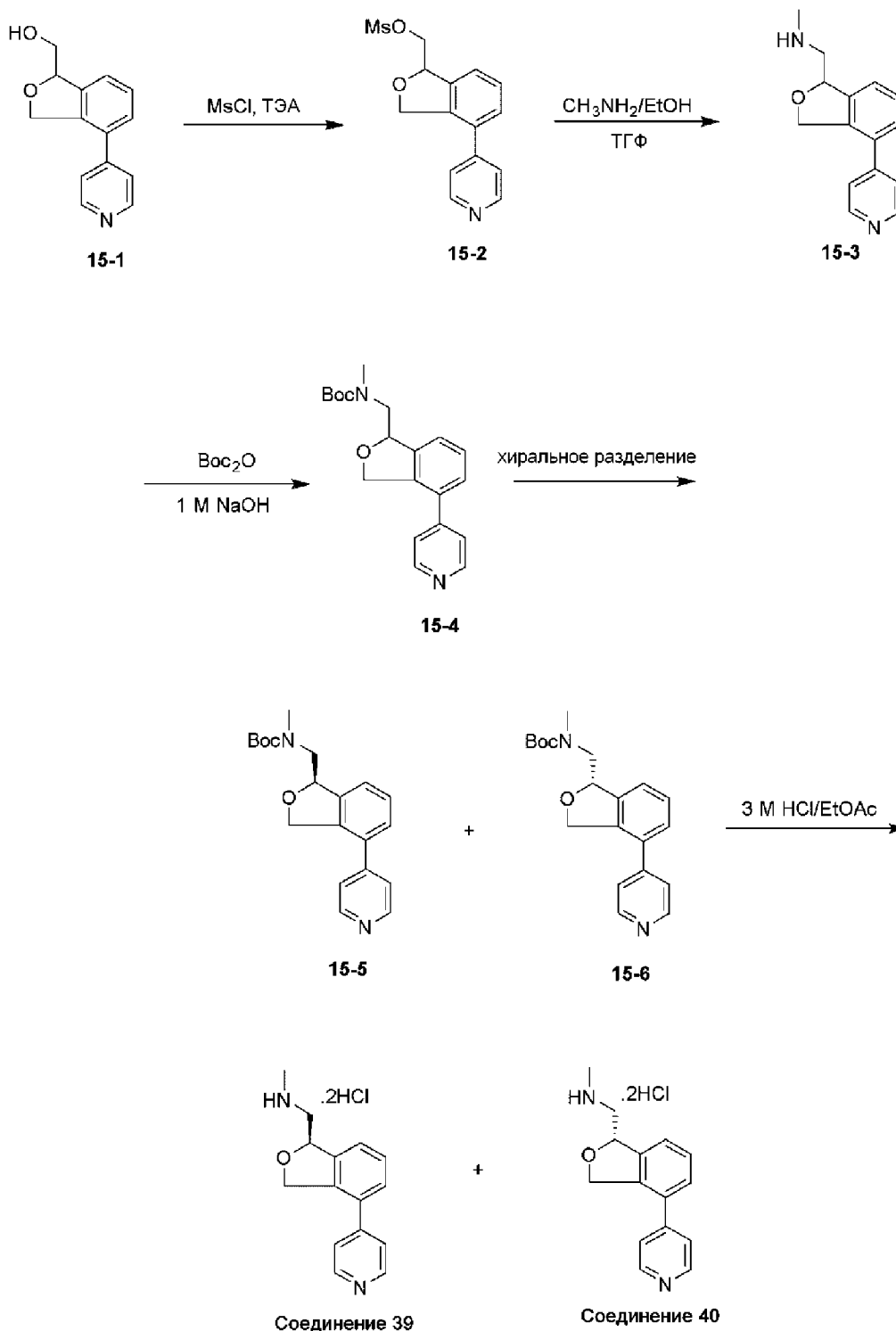
К раствору (R)-трет-бутил ((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата (250 мг, 765 мкмоль) в этилацетате (10 мл) добавляют 3 М HCl/этилацетат (10,1 мл, 3 М, 30,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Затем ее концентрируют в вакууме с получением остатка, который промывают этилацетат (50 мл) с получением желтого твердого вещества (88% чистота). Очистка хроматографией на силикагеле с обращенной фазой (элюируя ацетонитрилом в воде от 0% до 40%, 0,1% гидроксид аммония в воде) дает желаемый продукт в виде желтого масла, которое повторно растворяют в этилацетате (10 мл). Добавляют 3 М HCl/этилацетат (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который промывают этилацетатом (10 мл) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (120 мг, 99% чистота, выход: 52,6%), МС (ИЭР)=m/z 227 [M+H]⁺, 100% эи, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,98 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 5,60-5,58 (м, 1H), 5,50-5,39 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H).

rel-(S)-(4-(Пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 38)

К раствору (S)-трет-бутил ((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата (250 мг, 765 мкмоль) в этилацетате (10 мл) добавляют 3 М HCl/этилацетат (10,1 мл, 3 М, 30,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением желтого твердого вещества. Очистка хроматографией с обращенной фазой (элюируя ацетонитрилом в воде от 0% до 40%, 0,1% гидроксид аммония в воде) дает желаемый продукт, который растворяют в этилацетате (10 мл). Добавляют 3 М HCl/этилацетат (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который промывают петролевым эфиром/этилацетатом (50/1, 10 мл) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (46 мг, 99% чистота, выход: 19,9%), МС (ИЭР)=m/z 227 [M+H]⁺, 100% эи, ¹H ЯМР (400 МГц,

CD₃OD): ¹H ЯМР δ 8,96 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,26 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,82-7,79 (м, 1H), 7,69-7,66 (м, 2H), 5,61-5,59 (м, 1H), 5,52-5,39 (м, 2H), 3,58-3,54 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H).

Схема 15



Синтез соединения 39 и соединения 40

(4-(Пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метила метансульфонат (15-2)

К раствору (4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанола (15-1) (получен с применением методики, описанной на Схеме 13, заменяя пиридин-4-

илбороновой кислотой пиридин-3-илбороновую кислоту) (500 мг, 2,20 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C добавляют триэтиламин (667 мг, 6,60 ммоль) и раствор метансульфонилхлорида (50,4 мг, 440 мкмоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. После завершения, реакционную смесь гасят при 0°C осторожным добавлением воды, экстрагируют дихлорметаном (3×50 мл) и сушат над безводным сульфатом натрия. Концентрация в вакууме дает (4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метила метансульфонат в виде желтого масла (1,1 г, 58% чистота, выход: 95%), МС(ИЭР) $m/z=306$ [M+H]⁺.

N-Метил-1-(4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамин (15-3)

К раствору (4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метила метансульфоната (1,1 г, 87% чистота, 2,08 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляют 22% метиламинового спирта (20 мл). Реакционную смесь нагревают до 75°C и перемешивают в течение 16 ч. После завершения, реакционную смесь концентрируют с получением остатка, который разбавляют этилацетатом (100 мл), промывают насыщенным раствором соли (1×10 мл), сушат безводным сульфатом натрия и концентрируют. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (элюируя дихлорметаном/метанолом=10/1) с получением N-метил-1-(4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина в виде желтого масла (400 мг, 73% чистота, выход: 58,5%), МС (ИЭР) $m/z=241$ [M+H]⁺.

N-трет-Бутил метил((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (15-4)

К раствору N-метил-1-(4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина (440 мг, 73% чистота, 1,33 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляют раствор гидроксида натрия (2,66 мл, 1 М, 2,66 ммоль) и ди-трет-бутилкарбонат (106 мг, 2,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения, реакционную смесь концентрируют с получением остатка, который разбавляют этилацетатом (100 мл), промывают насыщенным раствором соли (1×20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (элюируя петролевым эфиром/этилацетатом=5/3) с получением трет-бутил метил((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата в виде желтого масла (400 мг, выход: 88,4%), МС (ИЭР)= m/z 341 [M+H]⁺.

(R)-трет-Бутил метил((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (15-5) и (S)-трет-бутил метил((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (15-6)

Рацемический трет-бутил метил((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (400 мг, 1,17 ммоль) загружают в хиральную колонку (колонка: АУ-Н (250×4,6 мм 5 мкм); подвижная фаза: MeOH (0,2% метанольный аммиак)) и разделяют с получением (R)-трет-бутил метил((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-

ил)метил)карбамата в виде желтого масла (170 мг, выход: 42,7%, 100% эи) и (S)-*трет*-бутил метил((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата в виде желтого масла (175 мг, выход: 43,9%, 99% эи).

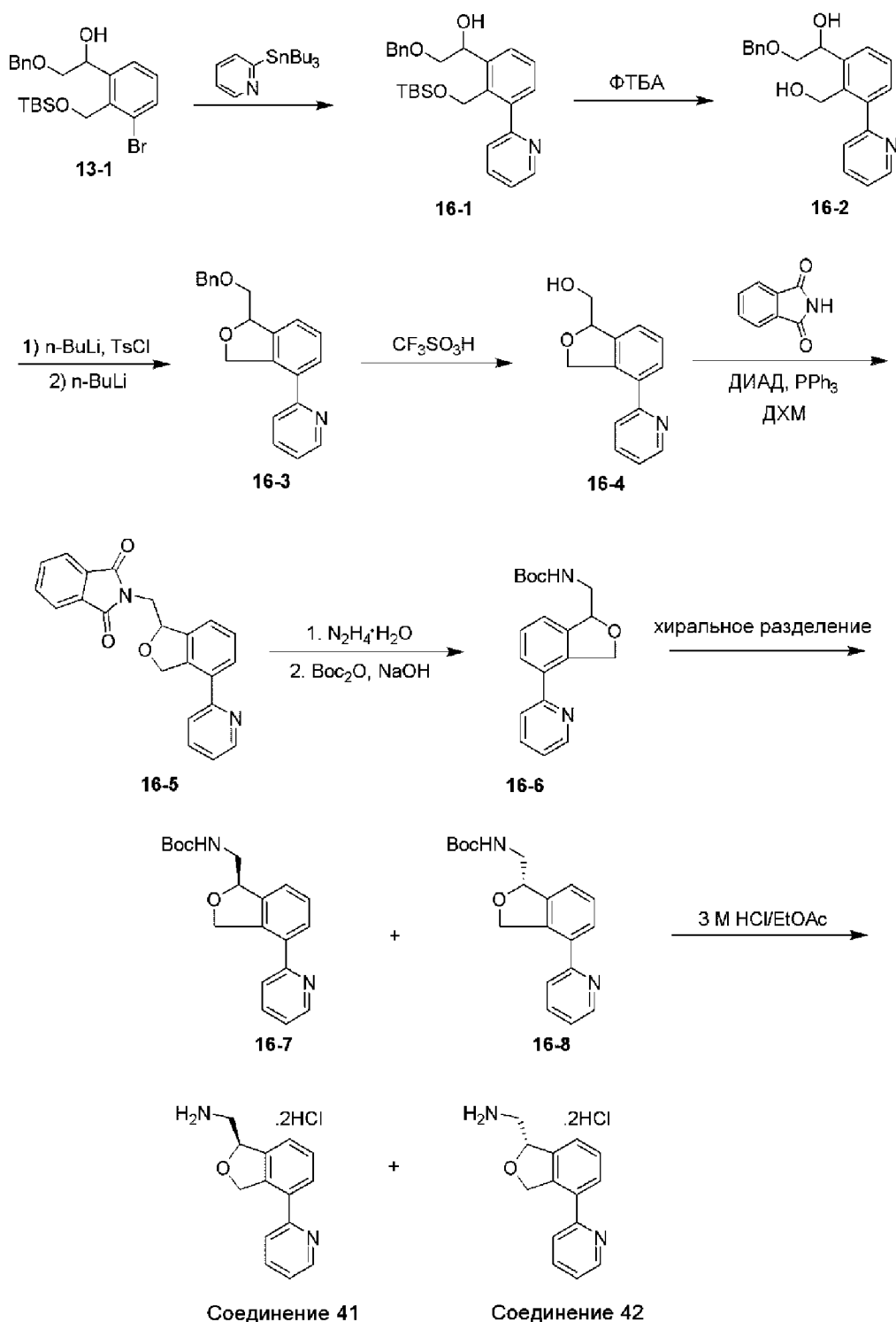
(R)-N-Метил-1-(4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 39)

К раствору *rel*-(R)-*трет*-бутил метил((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата (170 мг, 499 мкмоль) в этилацетате (20 мл) добавляют 3 М HCl/этилацетат (6,63 мл, 3 М, 19,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, реакцию концентрируют в вакууме с получением остатка, который промывают (петролейный эфир/этилацетат=50/1, 50 мл) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (150 мг, 98% чистота, выход: 94,8%), МС (ИЭР): m/z 241 [M+H]⁺, 100% эи, ¹H ЯМР δ 8,95 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,68-7,65 (м, 2H), 5,65-5,63 (м, 1H), 5,52-5,40 (м, 2H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 1H), 2,81 (с, 3H).

(S)-N-Метил-1-(4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 40)

К раствору *rel*-(S)-*трет*-бутил метил((4-(пиридин-4-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата (170 мг, 499 мкмоль) в этилацетате (20 мл) добавляют 3 М HCl/этилацетат (726 мг, 6,63 мл, 3 М, 19,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, реакцию концентрируют в вакууме с получением остатка, который промывают (петролейный эфир/этилацетат=50/1, 50 мл) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (152 мг, 99% чистота, выход: 95,4%), МС (ИЭР): m/z 241 [M+H]⁺, 100% эи, ¹H ЯМР δ 8,96 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,26 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,67-7,66 (м, 2H), 5,66-5,64 (м, 1H), 5,53-5,40 (м, 2H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,38-3,32 (м, 1H), 2,82 (с, 3H).

Схема 16



Синтез соединения 41 и соединения 42

2-(Бензилокси)-1-(2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(пиридин-2-ил)фенил)этанол (16-1)

К раствору 2-(бензилокси)-1-(3-бром-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)фенил)этанола (получен, как описано на Схеме 13) (4,5 г, 9,96 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляют хлорид лития (843 мг, 19,9 ммоль), 2-(трибутилстаннил)пиридин (5,48 г, 14,9 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфан)палладий (575 мг, 498 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 110°C в атмосфере азота в

течение 48 ч. После завершения, реакционную смесь фильтруют через целит и концентрируют в вакууме досуха. Остаток разбавляют водой (100 мл), экстрагируют этилацетатом (3×100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме досуха. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюируя из петролейного эфира до петролейного эфира/этилацетата=1/1) с получением 2-(бензилокси)-1-(2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(пиридин-2-ил)фенил)этанола в виде желтого масла, 3,5 г, Выход: 78,2%, МС (ИЭР): m/z 450 [M+H]⁺.

2-(Бензилокси)-1-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-2-ил)фенил)этанол (16-2)

К раствору 2-(бензилокси)-1-(2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(пиридин-2-ил)фенил)этанола (5,4 г, 12,0 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляют фторид тетрабутиламмония (3,13 г, 12,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения, реакционную смесь концентрируют с получением остатка, который разбавляют этилацетатом (200 мл), нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия, промывают насыщенным раствором соли (4×50 мл) и сушат над безводным сульфатом натрия. Фильтрация и концентрация досуха дает неочищенный продукт, который очищают хроматографией на силикагеле (элюируя дихлорметаном/метанолом от 1000/1 до 40/1) с получением 2-(бензилокси)-1-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-2-ил)фенил)этанола в виде желтого масла, 3 г, выход: 74,6%, МС (ИЭР): m/z 336 [M+H]⁺.

2-(Бензилокси)-1-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-2-ил)фенил)этанол (16-3)

К раствору 2-(бензилокси)-1-(2-(гидроксиметил)-3-(пиридин-2-ил)фенил)этанола (2,6 г, 7,75 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при -78°C добавляют *n*-бутиллитий (3,46 мл, 2,5 М, 8,52 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Раствор 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (1,62 г, 8,52 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляют по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Дополнительный эквивалент *n*-бутиллития (3,71 мл, 2,5 М, 9,29 ммоль) добавляют по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. После завершения, реакционную смесь гасят водой (150 мл) при 0°C, экстрагируют этилацетатом (3×150 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют досуха *в вакууме*. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (элюируя дихлорметаном/метанолом от 1000/1 до 30/1) с получением 2-(1-((бензилокси)метил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)пиридина в виде желтого масла (1,1 г, выход: 44,8%, МС (ИЭР): m/z 318 [M+H]⁺.

(4-(Пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанол (16-4)

К раствору 2-(1-((бензилокси)метил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)пиридина (2,2 г, 6,93 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляют трифторметансульфоновую кислоту (2,31 г, 15,4 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. После завершения, реакционную смесь нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном (3×100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют досуха. Очистка преп-ТСХ (элюируя

дихлорметаном/метанолом=20/1) дает (4-(пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанол в виде желтого масла, 1 г, выход: 63,6%, МС (ИЭР): m/z 228 $[M+H]^+$.

2-((4-(Пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (16-5)

К раствору (4-(пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанола (900 мг, 3,96 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляют изоиндолин-1,3-дион (698 мг, 4,75 ммоль), трифенилфосфин (1,34 г, 5,14 ммоль) и (Е)-диизопропил азодикарбоксилат (1,19 г, 5,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 16 ч. После завершения, реакционную смесь разбавляют водой (50 мл), экстрагируют дихлорметаном (3×50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют досуха в вакууме. Остаток перекристаллизовывают с метанолом с получением 2-((4-(пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества, 1 г, выход: 70,9%, МС (ИЭР): m/z 357 $[M+H]^+$.

4-(Пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамин (16-6)

К раствору 2-((4-(пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (1,26 г, 3,53 ммоль) в ДХМ/EtOH=1/1 (100 мл) добавляют диазен (1,13 г, 35,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. После завершения, реакционную смесь охлаждают до кт и образовавшийся белый осадок фильтруют. Осадок промывают дихлорметаном (100 мл) и фильтрат концентрируют в вакууме. Осадок повторно растворяют в ТГФ (50 мл) и воде (50 мл). Добавляют 4 М NaOH (1,76 мл, 4 М, 7,06 ммоль) и ди-*трет*-бутил дикарбонат (1,54 г, 7,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения, смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (элюируя из петролейного эфира до петролейного эфира/этилацетата=5/1) с получением *трет*-бутил ((4-(пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата в виде желтого масла, 600 мг, выход: 52,1%, МС (ИЭР): m/z 327 $[M+H]^+$.

rel-(R)-*трет*-Бутил ((4-(пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (16-7) и rel-(S)-*трет*-бутил ((4-(пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (16-8)

Рацемический *трет*-бутил ((4-(пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (450 мг, 1,37 ммоль) загружают в хиральную колонку (SFC-80 (Thar, Waters), колонка: OJ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), температура колонки: 35°C, подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% метанольный аммиак)=90/10, скорость потока: 70 г/мин, сопротивление потока: 100 бар, длина волны определения: 254 нм, время цикла: 4,0 мин) и разделяют с получением rel-(R)-*трет*-бутил ((4-(пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата в виде желтого масла, 190 мг, выход: 42,2%, время удержания: 3,63 мин, 100% эи, P1 и rel-(S)-*трет*-бутил ((4-(пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата в виде желтого масла, 150 мг, выход: 33,3%,

время удержания: 4,33 мин, 100% эи, P2.

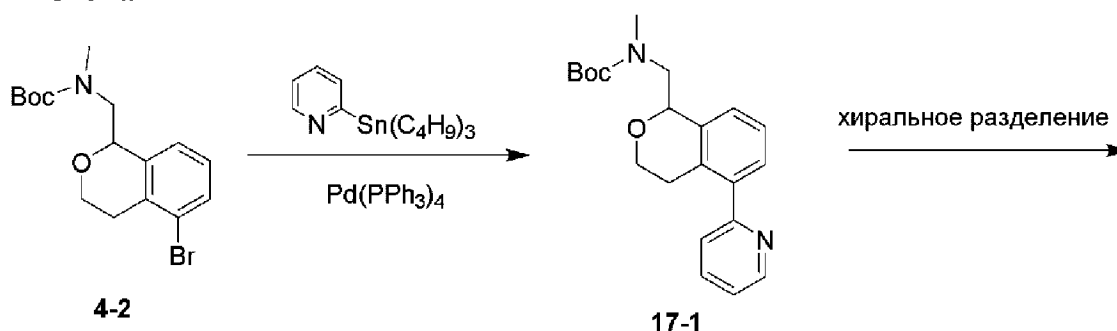
(R)-(4-(Пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина (Соединение 41)

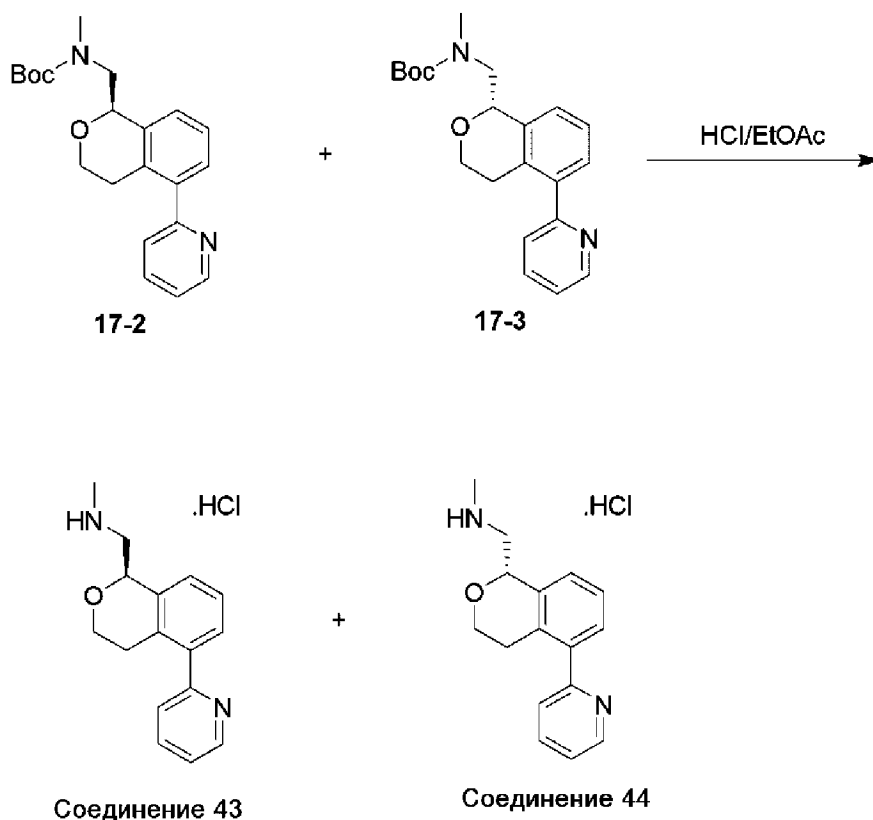
К раствору *rel*-(R)-*преп*-бутил ((4-(пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата (190 мг, 582 мкмоль) в этилацетате (5 мл) добавляют 3 М HCl/EtOAc (5,8 мл, 3 М, 17,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который промывают этилацетатом (50 мл) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества, 70 мг, выход: 58,3%, МС (ИЭР): m/z 227 $[M+H]^+$, время удержания: 17,491 мин, 100% эи. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,92-9,94 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,69-8,72 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,22-8,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,08-8,11 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,80-7,82 (м, 1H), 7,69-7,72 (м, 2H), 5,60-5,62 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,36-5,50 (м, 2H), 3,55-3,58 (м, 1H), 3,23-3,29 (м, 1H).

(S)-(4-(Пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина (Соединение 42)

К раствору *rel*-(S)-*преп*-бутил ((4-(пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата (150 мг, 459 мкмоль) в этилацетате (5 мл) добавляют 3 М HCl/EtOAc (4,56 мл, 3 М, 13,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который промывают этилацетатом (50 мл) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества, 80 мг, выход: 58,3%, МС (ИЭР): m/z 227 $[M+H]^+$, время удержания: 25,176 мин, 99% эи. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,92-9,94 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,69-8,72 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,22-8,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,08-8,11 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,80-7,82 (м, 1H), 7,69-7,72 (м, 2H), 5,60-5,62 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,36-5,50 (м, 2H), 3,55-3,58 (м, 1H), 3,23-3,29 (м, 1H).

Схема 17





Синтез соединения 43 и соединения 44

трет-Бутил метил((5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (17-1)

К раствору *трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (4-2) (полученный, как описано на Схеме 4) (1 г, 2,80 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют 2-(трибутилстаннил)пиридин (1,23 г, 3,35 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфан)палладий (323 мг, 280 мкмоль) и карбонат натрия (593 мг, 5,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч. После завершения, воду (5 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и водную фазу промывают EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке (петролейный эфир/EtOAc 20:1 до 10:1 до 5:1) с получением *трет*-бутил метил((5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1 г, чистота:97%, выход: 91,7%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 355 [M+H]⁺.

(R)-*трет*-Бутил метил((5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (17-2) и (S)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (17-3)

Трет-бутил метил((5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (800 мг, 2,24 ммоль) загружают в хиральную колонку (периодическая-СЖХ с применением АУ-90 (4,6×250 мм 5 мкм), сорастворитель: н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=90:10, температура колонки: 40°C, скорость потока: 1,0 мл/мин. длина волны определения: 214 нм и время цикла: 22 мин) и разделяют на энантиомеры (R)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат и (S)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат. Каждый энантиомер концентрируют досуха в

вакууме. МС (ИЭР): m/z 355 $[M+H]^+$, 17-2: чистота: 98%, 200 мг бесцветное масло, выход: 50,1%; 17-3: чистота: 98%, 200 мг бесцветное масло, выход: 50,0%.

rel-(R)-N-Метил-1-(5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 43)

Смесь (R)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (200 мг, 564 мкмоль) в ТФК/ДХМ (1/2) (5 мл) перемешивают в течение ночи при кт. После завершения, реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который суспендируют в водн. растворе NaHCO_3 и экстрагируют ДХМ (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушат и концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде свободного основания (135 мг, чистота: 100%, выход: 94,4%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$. rel-(R)-N-Метил-1-(5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамин (135 мг, 530 мкмоль) повторно растворяют в 3N HCl/EtOAc (2 мл) и перемешивают при к.т. в течение 15 мин. После завершения, смесь выпаривают в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищают перекристаллизацией (с EtOAc) и сушат *в вакууме* с получением желаемого продукта (125 мг, чистота: 100%, эи%: 98%, выход: 72,1%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 8,97 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,25-8,18 (м, 2H), 7,60-7,57(м, 3H), 5,28 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,87-3,71 (м, 2H), 3,44-3,33 (м, 1H), 3,10-3,06 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,65-2,61 (м, 1H).

rel-(S)-N-Метил-1-(5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 44)

Смесь (S)-*трет*-бутил метил((5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (200 мг, 564 мкмоль) в ТФК/ДХМ (1/2) (5 мл) перемешивают при к.т. в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который суспендируют в насыщенном водн. растворе NaHCO_3 и экстрагируют ДХМ (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушат и концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта в виде свободного основания (137 мг, чистота: 98%, выход: 95,8%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$. rel-(S)-N-метил-1-(5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамин (135 мг, 530 мкмоль) повторно растворяют в 3N HCl/EtOAc (2 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. После завершения, смесь выпаривают досуха *в вакууме* и растирают с EtOAc с получением желаемого продукта в виде гидрохлорида. (129 мг, чистота: 100%, эи%: 98%, выход: 74,4%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 8,97 (с, 1H), 8,78 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,26-8,17 (м, 2H), 7,61-7,57 (м, 3H), 5,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,87-3,72 (м, 2H), 3,45-3,33 (м, 1H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,65-2,62 (м, 1H).

Синтез rel-(R)-(5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорида (Соединение 45) и rel-(S)-(5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорида (Соединение 46)

Указанные в заголовке соединения синтезируют с применением методики,

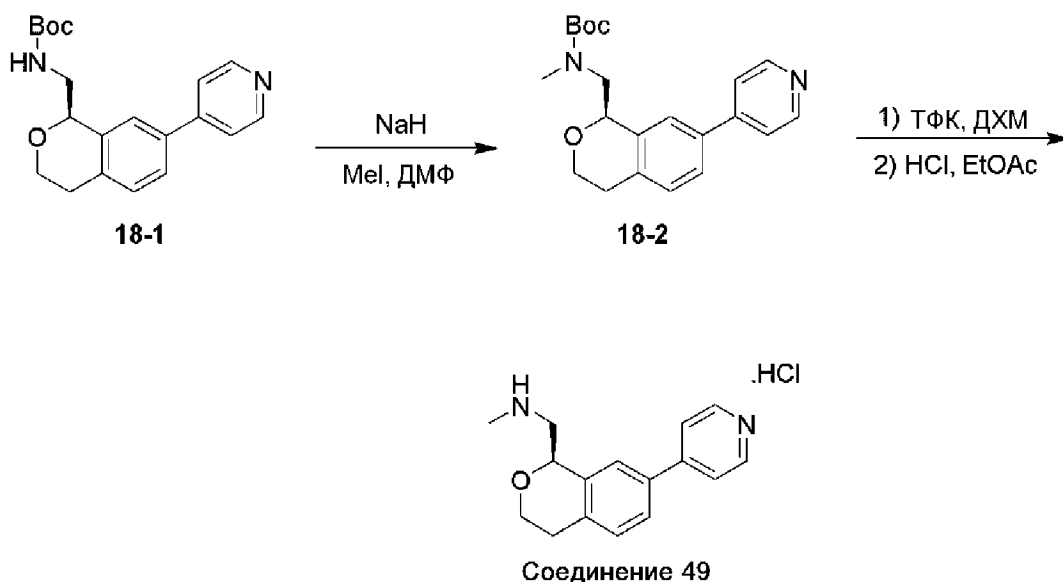
описанной на Схеме 17, заменяя *трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)карбаматом (7-2, получен, как описано на Схеме 7) *трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат.

rel-(R)-(5-(Пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид получают в виде белого твердого вещества (95 мг, чистота: 100%, эи%: 100%, выход: 73%). МС (ИЭР): m/z 241 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 8,97 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,80-8,74 (м, 1H), 8,25-8,16(м, 2H), 7,62-7,57(м, 3H), 5,21-5,19 (м, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,30-3,28 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H). *rel*-(S)-(5-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид получают в виде белого твердого вещества (95 мг, чистота: 98%, эи%: 100%, выход: 71,6%). МС (ИЭР): m/z 241 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 8,95 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,78-8,73 (м, 1H), 8,24-8,15(м, 2H), 7,59-7,54(м, 3H), 5,19-5,16 (м, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,66-2,60 (м, 1H).

Синтез (R)-(7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорида (Соединение 47) и (S)-(7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорида (Соединение 48)

Указанные в заголовке соединения синтезируют с применением методики, описанной на Схеме 6, заменяя пиридин-4-илбороновой кислотой пиридин-3-илбороновую кислоту, и заменяя *трет*-Бутил (7-бромизохроман-1-ил)метилкарбаматом трет-бутил (6-бромизохроман-1-ил)метилкарбамат. (R)-(7-(Пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 47) получают в виде белого твердого вещества. МС(ИЭР): m/z 241 $[M+H]^+$, чистота: 100%, время удержания: 3,67 мин, эи%: 100%, получают 240 мг беловатого твердого вещества, выход: 92,6%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,89 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,46 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,93 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,17 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,31~4,26 (м, 1H), 3,95~3,89 (м, 1H), 3,76 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,18~3,10 (м, 1H), 2,93~2,89 (м, 1H). (S)-(7-(Пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 48) получают в виде белого твердого вещества МС(ИЭР): m/z 241 $[M+H]^+$, чистота: 100%, время удержания: 3,17 мин, значение эи: 100%, получают 80 мг белого твердого вещества, выход: 30,8%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,89 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 8,46 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,93 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,17 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,31~4,26 (м, 1H), 3,95~3,89 (м, 1H), 3,77~3,74 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,18~3,10 (м, 1H), 2,94~2,89 (м, 1H).

Схема 18



Синтез (R)-N-Метил-1-(7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорида (Соединение 49)

(R)-*трет*-Бутил метил((7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил) метил)карбамат (18-2)

К раствору *rel*-(R)-*трет*-бутил ((7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (18-1) (получен с применением методики со Схемы 6, заменяя пиридин-4-илбороновой кислотой пиридин-3-илбороновую кислоту и заменяя *трет*-бутил (7-бромизохроман-1-ил)метилкарбаматом *трет*-бутил (6-бромизохроман-1-ил)метилкарбамат) (400 мг, 1,17 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют NaH (60% в масле) (56,1 мг, 2,34 ммоль) и MeI (332 мг, 2,34 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при этой температуре в течение 3 ч. После завершения, реакционную смесь гасят в избытке воды, экстрагируют простым эфиром (50 мл×2), сушат и концентрируют досуха в вакууме. Очистка преп. ТСХ, элюируя ПЭ:EtOAc=3:1, дает желаемый продукт. МС(ИЭР): m/z 355 $[M+H]^+$, чистота: 100%, получают 260 мг желтого масла, выход: 62,8%.

(R)-N-Метил-1-(7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 49)

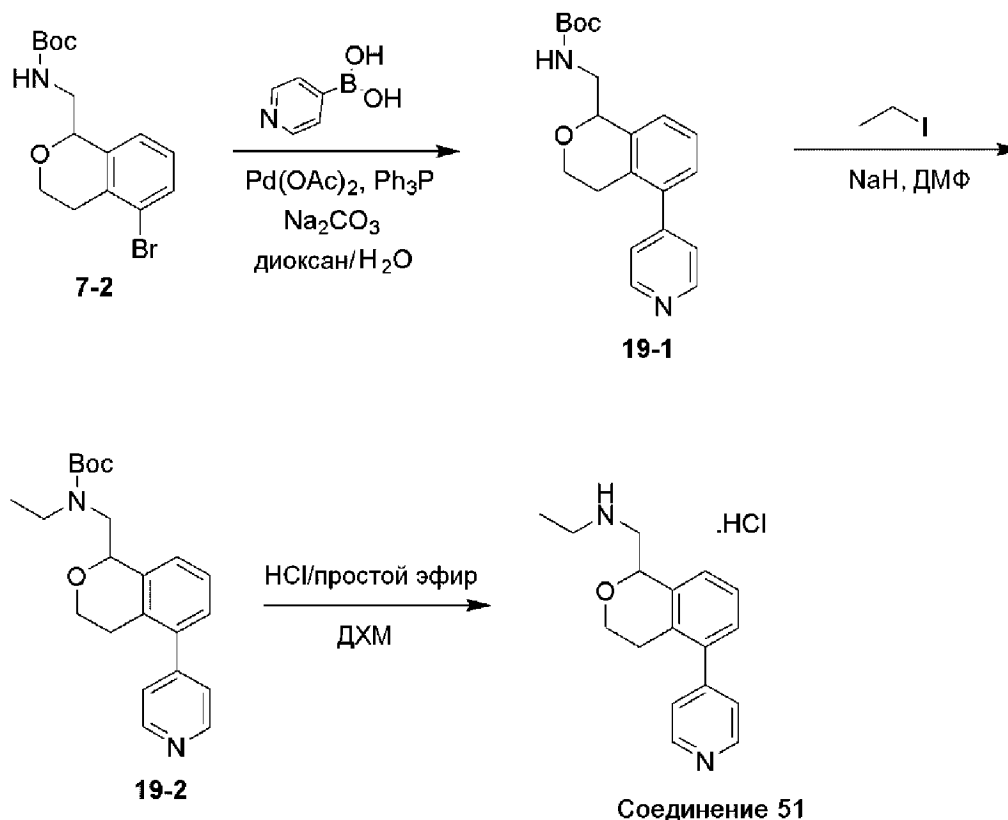
К раствору *rel*-(R)-*трет*-бутил метил((7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (260 мг, 733 мкмоль) в ДХМ (6 мл) добавляют ТФК (500 мг, 4,39 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После завершения, реакционную смесь концентрируют в вакууме и разделяют между 10% водн. NaOH и ДХМ (50 мл×3). Объединенные органические слои сушат и выпаривают при пониженном давлении с получением свободного основания. Свободное основание повторно растворяют в EtOAc (3 мл) и 3N HCl/EtOAc (0,3 мл, 786 мкмоль) добавляют при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. После завершения, смесь концентрируют в вакууме, растирают с EtOAc (20 мл) и сушат в вакууме с получением желаемого продукта. МС(ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$, значение эи: 100%, время удержания: 19,44 мин, чистота: 100%, получают 120 мг белого твердого вещества, выход: 93,7%. 1H

ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,90 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,49 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,32~4,27 (м, 1H), 3,96~3,84 (м, 2H), 3,49~3,43 (м, 1H), 3,18~3,10 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,83 (с, 3H).

Синтез (S)-N-Метил-1-(7-(пиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метанамина гидрохлорида (Соединение 50)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 18, заменяя *rel*-(S)-*трет*-бутил ((7-(пиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил)карбаматом *rel*-(R)-*трет*-бутил ((7-(пиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамат. Указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества, МС(ИЭР): m/z 241 [M+H]⁺, чистота: 100%, время удержания: 3,17 мин, значение эи: 100%, получают 80 мг белого твердого вещества, выход: 30,8%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,89 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,46 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,17 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,31~4,26 (м, 1H), 3,95~3,89 (м, 1H), 3,77~3,74 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,18~3,10 (м, 1H), 2,94~2,89 (м, 1H).

Схема 19



Синтез N-((5-(пиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил)этанамина (Соединение 51) *трет*-Бутил ((5-(пиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамат (19-1)

К раствору *трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)карбамата (2 г, 5,84 ммоль) (получен, как описано на Схеме 7) в диоксане/H₂O (20 мл/15 мл) добавляют пиридин-4-илбороновую кислоту (860 мг, 7,00 ммоль), диацетоксипалладий (131 мг, 584 мкмоль), трифенилфосфин (153 мг, 584 мкмоль) и Na₂CO₃ (1,53 г, 14,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч под N₂. Воду (20 мл) добавляют в реакционный

сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от гексана (90%) и EtOAc (10%) до гексана (55%) и EtOAc (45%) с получением *трет*-бутил ((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1,20 г, 3,52 ммоль) в виде желтого масла, которое подходит для применения без дальнейшей очистки.

***трет*-Бутил этил((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (19-2)**

К раствору *трет*-бутил ((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (250 мг, 734 мкмоль) в ДМФ (3 мл) добавляют гидрид натрия (58,3 мг, 1,46 ммоль) медленно при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Добавляют йодэтан (114 мг, 734 мкмоль), и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Насыщенный водн. NH₄Cl (10 мл) и EtOAc (20 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и водную фазу экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывают H₂O и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с изократным элюированием от гексана (85%) и EtOAc (15%) до гексана (60%) и EtOAc (40%) с получением *трет*-бутил этил((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (170 мг, 461 мкмоль) в виде желтого стекла.

N-((5-(Пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)этанамин гидрохлорид (Соединение 51)

Раствор *трет*-бутил этил((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (170 мг, 461 мкмоль) в ДХМ (1 мл) и HCl-Et₂O (5 мл) перемешивают при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют. Полученное твердое вещество промывают Et₂O (10 мл) и сушат в вакууме с получением N-((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)этанамин соли HCl (108 мг, 405 мкмоль) в виде беловатого твердого вещества. МС(ИЭР): m/z 269[M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,45 (шс, 1H), 8,95 (д, J=6,6 Гц, 2H), 8,32 (шс, 1H), 8,03 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,47 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 5,26 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,07 (м, 2H), 2,88 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H).

N-Метил-1-(5-(тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 52)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 8, заменяя 5-бромтиазолом 4-бромпиридин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого соединения (270 мг, чистота: 98%, выход: 71,6%). МС (ИЭР): m/z 247 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,22 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,39-7,31 (м, 3H), 5,14 (д, J=6,8 Гц, 1H),

4,05-4,02 (м, 1H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,53-3,50 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 1H), 2,62 (с, 3H).

**N-Метил-1-(5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
(Соединение 53)**

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 8, заменяя 4-хлорпиридином 4-бромпиридин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого соединения (120 мг, чистота: 100%, выход: 60,6%) в виде светло-красного твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 9,59 (с, 1H), 9,18 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,74-7,73 (м, 1H), 7,56-7,54 (м, 2H), 5,27 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,23-4,20 (м, 1H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,44-3,40 (м, 1H), 3,34-3,32 (м, 1H), 2,93-2,90 (м, 1H), 2,82 (с, 3H).

**N-Метил-1-(5-(пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
(Соединение 54)**

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 8, заменяя 4-бромпиридазином 4-бромпиридин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого соединения (170 мг, чистота: 97%, выход: 55,0%) в виде светло-красного твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 9,73 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 9,67 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,63-8,61 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 3H), 5,27-5,24 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,75-2,69 (м, 1H).

**N-Метил-1-(5-(пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
(Соединение 55)**

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 8, заменяя 3-хлорпиридазином 4-бромпиридин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого соединения (170 мг, чистота: 100%, выход: 50,3%) в виде светло-красного твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 9,66 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,65-8,62 (м, 1H), 7,66-7,58 (м, 3H), 5,27 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,23-4,20 (м, 1H), 3,85-3,81 (м, 1H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,44-3,39 (м, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,83-2,75 (м, 4H).

**N-Метил-1-(5-(пиразин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
(Соединение 56)**

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 8, заменяя 2-хлорпирaziном 4-бромпиридин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает

неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого соединения (95 мг, чистота: 97%, выход: 49,9%) в виде светло-красного твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 8,98 (с, 2H), 8,78 (с, 1H), 7,55-7,48 (м, 3H), 5,24 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,71-3,68 (м, 1H), 3,43-3,38 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,77-2,73 (м, 1H).

7-(Пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 57)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 11, заменяя 4-хлорпиримидином 4-бромпиримидин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого соединения (100 мг, чистота: 100%, выход: 72,7%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 242 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 9,49 (с, 1H), 9,07 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,17 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 3,96-3,90 (м, 1H), 3,76-3,72 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 2H), 2,95-2,91 (м, 1H).

N-Метил-1-(7-(пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 58)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 19, заменяя метилйодидом этилийодид и заменяя *трет*-бутил ((7-(пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбаматом *трет*-бутил ((5-(пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат. Растирание с этилацетатом дает желаемое соединение (140 мг, чистота: 95%, выход: 63,4%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 9,40 (с, 1H), 9,00 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,41-8,39 (м, 1H), 8,24-8,23 (м, 2H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,22 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,96-3,91 (м, 1H), 3,82-3,78 (м, 1H), 3,14-3,12 (м, 1H), 2,94-2,90 (м, 2H), 2,82 (с, 3H).

(5-(Тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 59)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 11, заменяя 5-бромтиазолом 5-бромпиримидин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого продукта (274 мг, выход=84%). МС (ИЭР): m/z 247 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 9,99 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 5,14 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,24-4,21 (м, 1H), 3,85-3,81 (м, 1H), 3,62-3,59 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,10-3,06 (м, 1H), 2,77 (д, $J=16,4$ Гц, 1H).

(5-(Пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 60)

Указанного в заголовке соединения получают с применением методики, описанной на Схеме 11, заменяя 4-хлорпиримидином 5-бромпиримидин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого

продукта (207 мг, выход: 63%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 242 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 9,54 (с, 1H), 9,13 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,54-7,52 (м, 2H), 5,19-5,17 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,63-3,59 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 2H), 2,91-2,86 (м, 1H).

(5-(Пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 61)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 11, заменяя 4-бромпиридазином 5-бромпиримидин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого продукта (457 мг, выход: 63%) в виде серо-белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 242 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 9,76 (с, 1H), 9,69 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,68-8,67 (м, 1H), 7,56-7,51 (м, 3H), 5,20-5,19 (м, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,75-2,70 (м, 1H).

(5-(Пиридазин-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 62)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 11, заменяя 3-хлорпиридазином 5-бромпиримидин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого продукта (266 мг, выход: 70,5%) в виде светло-красного твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 242 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 9,68-9,66 (м, 1H), 8,79-8,77 (м, 1H), 8,66-8,62 (м, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,58-7,55 (м, 2H), 5,22-5,19 (м, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,34-3,28 (м, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,79-2,74 (м, 1H).

(5-(Пиразин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 63)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 11, заменяя 2-хлорпиразином 5-бромпиримидин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого продукта (240 мг, выход: 68,9%) в виде светло-красного твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 242 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 8,93-8,91 (м, 2H), 8,74 (с, 1H), 7,52-7,43 (м, 3H), 5,17-5,15 (м, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,63-3,59 (м, 1H), 3,33-3,27 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,75-2,71 (м, 1H).

(5-(Изоксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 64)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 11, заменяя 4-бромизоксазолом 5-бромпиримидин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого продукта (106 мг, выход: 42,4%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 242 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 8,92 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,43-7,26 (м, 3H), 5,12-5,10 (м, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,60-3,56 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,77-2,71 (м, 1H).

1-(5-(Изоксазол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
(Соединение 65)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 11, заменяя 4-бромизоксазолом 4-бромпиридин и пропуская стадию хирального разделения. Снятие защиты с Вос-замещенного промежуточного соединения дает неочищенный продукт, который растирают с этилацетатом с получением желаемого продукта (106 мг, выход: 42,4%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 242 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 8,68 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,14-7,12 (м, 1H), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 3,73-3,67 (м, 1H), 3,49-3,35 (м, 2H), 2,85-2,77 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,65-2,58 (м, 1H).

rel-(R)-(5-(Тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 70)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 9, заменяя 5-бромтиазолом 4-бромпиридин. (322 мг, выход: 40%). МС (ИЭР): m/z 247 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 10,08 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 5,18-5,15 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,83-2,77 (м, 1H).

rel-(S)-(5-(Тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 71)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 9, заменяя 5-бромтиазолом 4-бромпиридин. (509 мг, выход: 63%). МС (ИЭР): m/z 247 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 10,08-10,05 (м, 1H), 8,46-8,45 (м, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 5,17-5,15 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,31-3,25 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,82-2,76 (м, 1H).

rel-трет-Бутил (R)-метил((5-(тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат

К раствору гидрида натрия (138 мг, 5,76 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляют rel-(R)-трет-бутил ((5-(тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (получен, как показано на Схеме 9, заменяя 5-бромтиазолом 4-бромпиридин) (1 г, 2,88 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Добавляют йодметан (817 мг, 5,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Воду (90 мл) и ЭА (20 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и водную фазу промывают EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают пре-ВЭЖХ с получением желаемого соединения (0,9 г, чистота: 100%, выход: 87%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 261 $[M-100+H]^+$.

rel-(R)-N-Метил-1-(5-(тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 68)

Раствор rel-(R)-трет-бутил метил((5-(тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1 г, 2,77 ммоль) в 3 М HCl/EtOAc (30 мл) перемешивают при

комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, промывают EtOAc (30 мл) и сушат *в вакууме* с получением желаемого продукта (587 мг, выход: 70%). МС (ИЭР): m/z 261 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 10,12 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 3H), 5,25-5,22 (м, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,82 -2,77 (м, 4H).

rel-*трет*-Бутил (S)-метил((5-(тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат

К раствору гидрида натрия (138 мг, 5,76 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляют rel-(S)-*трет*-бутил ((5-(тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (1 г, 2,88 ммоль) при 0°C. Затем раствор перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Добавляют йодметан (817 мг, 5,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Воду (90 мл) и этилацетат (20 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и водную фазу промывают этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным NaCl (2×50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают пре-ВЭЖХ с получением желаемого соединения (0,9 г, чистота: 100%, выход: 87%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 261 $[M-100+H]^+$.

rel-(S)-N-Метил-1-(5-(тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 69)

К раствору rel-(S)-*трет*-бутил метил((5-(тиазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1,3 г, 3,60 ммоль) в 3 М HCl/EtOAc (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, промывают EtOAc (30 мл) и сушат *в вакууме* с получением желаемого продукта (712 мг, выход: 67%). МС (ИЭР): m/z 261 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 10,01 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,53-7,46 (м, 3H), 5,24-5,21 (м, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,41-3,36 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,82-2,77 (м, 4H).

rel-(R)-(5-(Изоксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 86)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 9, заменяя 4-бромизоксазолом 4-бромпиридин. (353 мг, выход: 73%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 231 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,92 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,44-7,26 (м, 3H), 5,12-5,09 (м, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 1H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,77-2,72 (м, 1H).

rel-(S)-(5-(Изоксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 87)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 9, заменяя 4-бромизоксазолом 4-бромпиридин. (340 мг, выход: 68%) в виде

светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 231 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,92 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,44-7,26 (м, 3H), 5,12-5,09 (м, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 1H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,77-2,72 (м, 1H).

rel-(R)-1-(5-(Изоксазол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид (Соединение 84)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 8, заменяя 4-бромизоксазолом 4-бромпиридин. (252 мг, выход: 68%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 245 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,93 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,44-7,27 (м, 3H), 5,19-5,17 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 1H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,77-2,72 (м, 1H).

rel-(S)-1-(5-(Изоксазол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид (Соединение 85)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 8, заменяя 4-бромизоксазолом 4-бромпиридин. (305 мг, выход: 73%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 245 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,93 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,44-7,27 (м, 3H), 5,20-5,17 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 1H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,79-2,72 (м, 1H).

rel-(R)-(5-(Пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 78)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 9, заменяя 4-бромпиридазином 4-бромпиридин. (733 мг, выход: 99%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 242 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,76 (с, 1H), 9,70 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,68-8,66 (м, 1H), 7,56-7,53 (м, 3H), 5,21-5,18 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,75-2,71 (м, 1H).

rel-(S)-(5-(Пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 79)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 9, заменяя 4-бромпиридазином 4-бромпиридин. (679 мг, выход: 90%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 242 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,77 (с, 1H), 9,71 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,70-8,66 (м, 1H), 7,60-7,57 (м, 3H), 5,22-5,19 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,75-2,71 (м, 1H).

rel-трет-бутил (R)-Метил((5-(пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат

К раствору гидроксида натрия (143 мг, 6,00 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляют rel-(R)-трет-бутил ((5-(пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (1,02 г, 3 ммоль) в ДМФ

(10 мл) при 0°C. Затем раствор перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Йодметан (425 мг, 3,00 ммоль) добавляют при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Воду (60 мл) добавляют в реакционный сосуд, добавляют этилацетат (50 мл), полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и водную фазу промывают этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным NaCl (2×50 мл) и сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают ВЭЖХ с нормальной фазой с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (10%) и этилацетата (95%) с получением *rel*-(R)-*трет*-бутил метил((5-(пиридазин-4-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамата (950 мг, 2,67 ммоль, выход: 89%) в виде коричневого масла. МС(ИЭР): *m/z* 356 [M+H]⁺.

***rel*-(R)-N-Метил-1-(5-(пиридазин-4-ил)изохroman-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 76)**

К раствору *rel*-(R)-*трет*-бутил метил((5-(пиридазин-4-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамата (0,95 г, 2,66 ммоль) в 3 М HCl/этилацетате (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, промывают этилацетатом (30 мл), сушат в вакууме с получением желаемого продукта (611 мг, выход: 69%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): *m/z* 256 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 9,76 (с, 1H), 9,69 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,68-8,66 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 3H), 5,28-5,26 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,72 (дд, J=2,8 Гц, 1H), 3,44-3,39 (м, 1H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,75-2,71 (м, 1H).

***rel*-*трет*-бутил (S)-Метил((5-(пиридазин-4-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамат**

К раствору гидроксида натрия (143 мг, 6,00 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляют *rel*-(S)-*трет*-бутил ((5-(пиридазин-4-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамат (1,02 г, 3 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0°C. Затем раствор перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Йодметан (425 мг, 3,00 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Воду (60 мл) добавляют в реакционный сосуд, добавляют этилацетат (50 мл), полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и водную фазу промывают этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным NaCl (2×50 мл) и сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают ВЭЖХ с нормальной фазой с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (10%) и этилацетата (95%) с получением *rel*-(R)-*трет*-бутил метил((5-(пиридазин-4-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамата (940 мг, 2,64 ммоль, выход: 88%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР): *m/z* 356 [M+H]⁺.

***rel*-(S)-N-Метил-1-(5-(пиридазин-4-ил)изохroman-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 77)**

К раствору *rel*-(S)-*трет*-бутил метил((5-(пиридазин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (0,95 г, 2,66 ммоль) в 3 М HCl/этилацетате (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, промывают этилацетатом (30 мл), сушат в вакууме с получением желаемого продукта (584 мг, выход: 66%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 256 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,76 (с, 1H), 9,69 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,68-8,66 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 3H), 5,28-5,26 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,72 (дд, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,44-3,39 (м, 1H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,75-2,71 (м, 1H).

***rel*-(R)-N-Метил-1-(5-(пиразин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина (Соединение 80)**

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 8, заменяя 2-хлорпиразином 4-бромпиридин. (730 мг, 2,85 ммоль) (чистота: 100%, выход: 75%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 256 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,08-9,04 (м, 2H), 8,83 (с, 1H), 7,58-7,48 (м, 3H), 5,26 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,71-3,68 (м, 1H), 3,43-3,38 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,80-2,74 (м, 1H).

***rel*-(S)-N-Метил-1-(5-(пиразин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина (Соединение 81)**

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 8, заменяя 2-хлорпиразином 4-бромпиридин. (700 мг, чистота: 100%, выход: 94%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 256 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,07-9,03 (м, 2H), 8,82 (с, 1H), 7,57-7,49 (м, 3H), 5,26 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,71-3,68 (м, 1H), 3,43-3,38 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,82-2,75 (м, 1H).

***rel*-(R)-(5-(Пиразин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 82)**

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 9, заменяя 2-хлорпиразином 4-бромпиридин. (1,14 мг, выход: 90%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 242 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,05-9,03 (м, 2H), 8,82 (с, 1H), 7,57-7,46 (м, 3H), 5,19-5,16 (м, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 2,79-2,73 (м, 1H).

***rel*-(S)-(5-(Пиразин-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 83)**

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 9, заменяя 2-хлорпиразином 4-бромпиридин. (1,1 г, выход: 92%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 242 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 9,08-9,05 (м, 2H), 8,83 (с, 1H), 7,57-7,47 (м, 3H), 5,19-5,17 (м, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,61-3,61 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 1H), 3,17-3,15 (м, 1H), 2,79-2,74 (м, 1H).

***rel*-(R)-(5-(Пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид**

(Соединение 74)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 9, заменяя 4-хлорпиримидином 4-бромпиридин. (501 мг, чистота: 100%, выход: 71%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 242 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,55 (с, 1H), 9,15 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=6$ Гц, 1H), 7,71-7,69 (м, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 5,17 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,61 (д, $J=16$ Гц, 1H), 3,30-3,27 (м, 2H), 2,88 (м, 1H).

rel-(S)-(5-(Пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
(Соединение 75)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 9, заменяя 4-хлорпиримидином 4-бромпиридин. (459 мг, выход: 48%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 241 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,55 (с, 1H), 9,15 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=6$ Гц, 1H), 7,71-7,69 (м, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 5,17 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,61 (д, $J=16$ Гц, 1H), 3,30-3,27 (м, 2H), 2,88 (д, $J=20,4$ Гц, 1H).

rel-(R)-N-Метил-1-(5-(пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 72)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 8, заменяя 4-хлорпиримидином 4-бромпиридин. (621 мг, выход: 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 256 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,55 (с, 1H), 9,15 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,55 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 5,25 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,69 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,33-3,27 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 2,82 (с, 3H).

rel-(S)-N-Метил-1-(5-(пиримидин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 73)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 8, заменяя 4-хлорпиримидином 4-бромпиридин. (1,07 г, выход: 87%). МС (ИЭР): m/z 256 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 9,55 (с, 1H), 9,15 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,55 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 5,25 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,69 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,33-3,27 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 2,82 (с, 3H).

rel-(R)-N-Метил-1-(5-(2-метилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 120)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 8, заменяя 4-бром-2-метилпиридином 4-бромпиридин. (310 мг, выход: 78%). МС (ИЭР): m/z 269,1 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,76 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 7,42 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,23 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,89-3,77 (м, 1H), 3,70 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,08-3,05 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,64 (д, $J=12,8$ Гц, 1H).

rel-(S)-N-Метил-1-(5-(2-метилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина

гидрохлорид (Соединение 121)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 8, заменяя 4-бром-2-метилпиридином 4-бромпиридин. (310 мг, выход: 84%). МС (ИЭР): m/z 269,1 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,76 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 7,42 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,23 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,89-3,77 (м, 1H), 3,70 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,08-3,05 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,64 (д, $J=12,8$ Гц, 1H).

rel-(R)-(5-(2-Метилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 122)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 9, заменяя 4-бром-2-метилпиридином 4-бромпиридин. (310 мг, выход: 58%). МС (ИЭР): m/z 255,1 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,76 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 7,42 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,16 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,61 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,29-3,26 (м, 1H), 3,08-3,06 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,64 (д, $J=13,6$ Гц, 1H).

rel-(S)-(5-(2-Метилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 123)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 9, заменяя 4-бром-2-метилпиридином 4-бромпиридин. (350 мг, выход: 17%). МС (ИЭР): m/z 255,1 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,76 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,42 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,16 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 3,79-3,76 (м, 1H), 3,61 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,29-3,26 (м, 1H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,64 (д, $J=16,4$ Гц, 1H).

rel-(S)-(5-(Оксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 99)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 7, заменяя оксазолом, ацетатом палладия и X-PHOS пиридин-3-илбороновую кислоту и $Pd(dppf)_2Cl_2$, соответственно. Белое твердое вещество (900 мг, выход: 98%). МС (ИЭР): m/z 231 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,81 (с, 1H), 7,73 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,45 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,13 (дд, $J=2,8$ Гц, 8,8 Гц, 1H), 4,25-4,31 (м, 1H), 3,84-3,90 (м, 1H), 3,59 (дд, $J=2,8/12,8$ Гц, 1H), 3,27 (дд, $J=8,8/13,2$ Гц, 1H), 3,11-3,17 (м, 1H), 2,87 (тд, $J=3,6/16,8$ Гц, 1H).

rel-(R)-(5-(Оксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 98)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 7, заменяя оксазолом, ацетатом палладия и X-PHOS пиридин-3-илбороновую кислоту и $Pd(dppf)_2Cl_2$, соответственно. Белое твердое вещество. (900 мг, выход: 98%). МС (ИЭР): m/z 231 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,81 (с, 1H), 7,73 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,45 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,13 (дд, $J=2,8$ Гц, 8,8 Гц, 1H), 4,25-4,31 (м, 1H), 3,84-3,90 (м, 1H), 3,59 (дд, $J=2,8/12,8$ Гц, 1H), 3,27 (дд, $J=8,8/13,2$

Гц, 1H), 3,11-3,17 (м, 1H), 2,87 (тд, J=3,6/16,8 Гц, 1H).

rel-(S)-N-Метил-1-(5-(оксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 97)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 4, заменяя оксазолом, ацетатом палладия и X-PHOS пиридин-3-илбороновую кислоту и Pd(dppf)₂Cl₂, соответственно. Белое твердое вещество. (800 мг, выход: 75%). МС (ИЭР): m/z 245 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,43 (с, 1H), 7,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,43 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,19 (дд, J=2,8 Гц, 8,8 Гц, 1H), 4,26-4,31 (м, 1H), 3,84-3,90 (м, 1H), 3,66 (дд, J=2,8/12,8 Гц, 1H), 3,35-3,40 (м, 1H), 3,10-3,18 (м, 1H), 2,86 (тд, J=3,6/16,4 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H).

rel-(R)-N-Метил-1-(5-(оксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 96)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 4, заменяя оксазолом, ацетатом палладия и X-PHOS пиридин-3-илбороновую кислоту и Pd(dppf)₂Cl₂, соответственно. Белое твердое вещество. (950 мг, выход: 89%). МС (ИЭР): m/z 245 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 8,43 (с, 1H), 7,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,43 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,19 (дд, J=2,8 Гц, 8,8 Гц, 1H), 4,26-4,31 (м, 1H), 3,84-3,90 (м, 1H), 3,66 (дд, J=2,8/12,8 Гц, 1H), 3,35-3,40 (м, 1H), 3,10-3,18 (м, 1H), 2,86 (тд, J=3,6/16,4 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H).

rel-(R)-(5-(1H-Имидазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 112)

Указанное в заголовке соединение получают, как показано на Схеме 9, заменяя 4-бром-1H-имидазолом 4-бромпиридин. (450 мг, выход: 70%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 230 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 9,09 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,52-7,45 (м, 3H), 5,15 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,25-4,23 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,12-3,06 (м, 1H), 2,80-2,75 (м, 1H).

rel-(S)-(5-(1H-Имидазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 113)

Указанное в заголовке соединение получают, как показано на Схеме 9, заменяя 4-бром-1H-имидазолом 4-бромпиридин. (510 мг, чистота: 99%, выход: 80%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 230 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 9,09 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,53-7,43 (м, 3H), 5,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,80-2,75 (м, 1H).

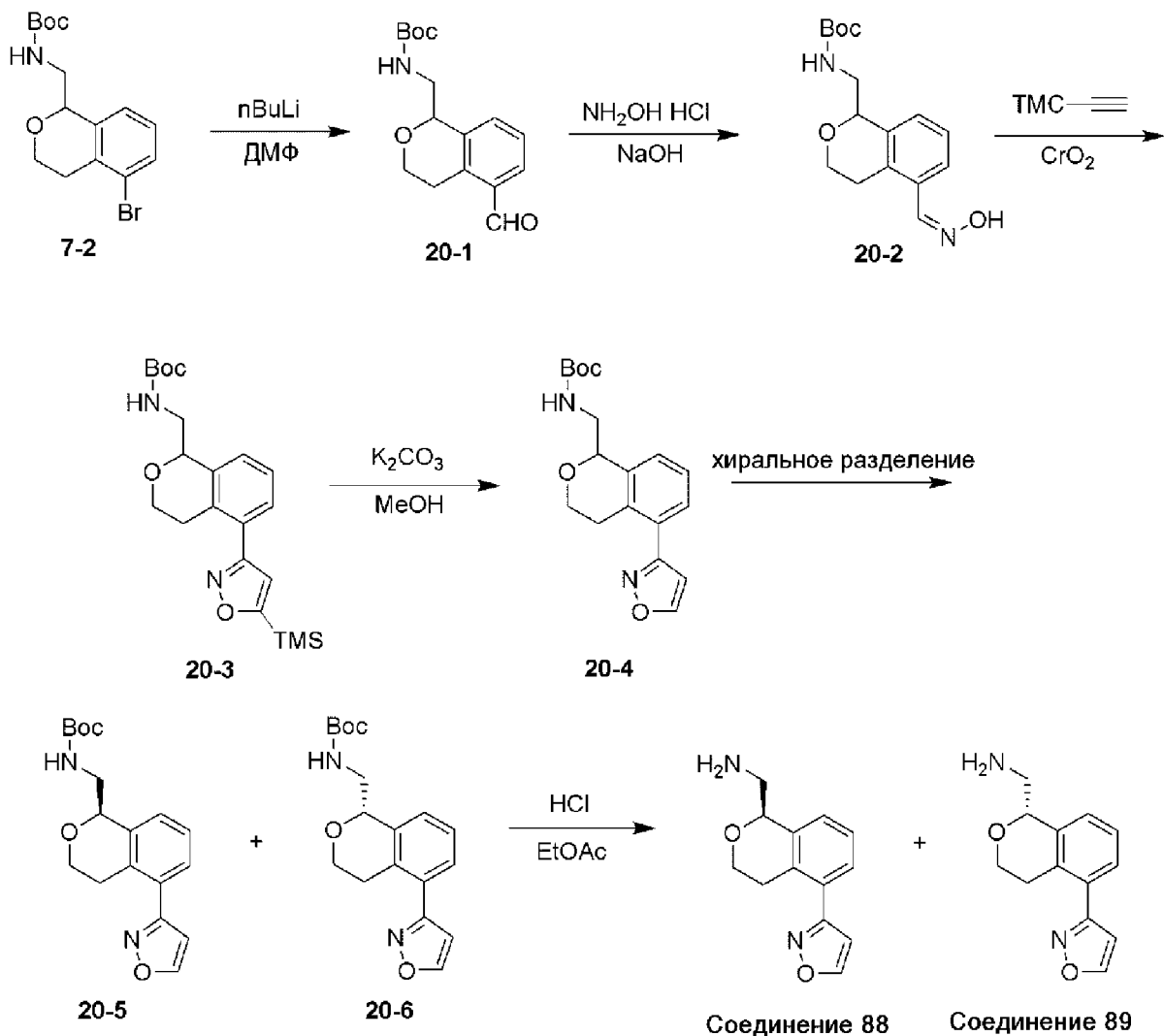
rel-(R)-1-(5-(1H-имидазол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид (Соединение 114)

Указанное в заголовке соединение получают, как показано на Схеме 8, заменяя 4-бром-1H-имидазолом 4-бромпиридин. (370 мг, чистота: 99%, выход: 81%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 244 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 9,10 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,53-7,46 (м, 3H), 5,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,82-2,76 (м, 4H).

rel-(S)-1-(5-(1H-имидазол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид (Соединение 115)

Указанное в заголовке соединение получают, как показано на Схеме 8, заменяя 4-бром-1H-имидазолом 4-бромпиридин. Белое твердое вещество (370 мг, чистота: 97%, выход: 84%). МС (ИЭР): m/z 244 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 9,10 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,53-7,45 (м, 3H), 5,24 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,82-2,75 (м, 4H).

Схема 20



Синтез соединения 88 и соединения 89

***трет*-Бутил ((5-формилизохроман-1-ил)метил)карбамат (20-1)**

К раствору *трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)карбамата (промежуточное соединение 7-2) (5 г, 12,8 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляют *n*-бутиллитий (2,04 г, 32,0 ммоль) при -78°C , реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. ДМФ (2,80 г, 38,4 ммоль) добавляют к смеси. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. После завершения, смесь гасят водн. хлоридом аммония, разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением неочищенного

продукта, затем его очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением *трет*-бутил ((5-формилизохроман-1-ил)метил)карбамата в виде желтого масла (1,7 г, выход: 34%). МС (ИЭР): m/z 314 $[M+Na]^+$.

(Z)-трет-Бутил ((5-((гидроксиимино)метил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (20-2)

К раствору *трет*-бутил ((5-формилизохроман-1-ил)метил)карбамата (2,3 г, 7,89 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляют гидроксиламина гидрохлорид (1,48 г, 21,3 ммоль) и раствор гидроксида натрия (1,70 г, 42,6 ммоль) в деионизированной воде (3 мл). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Смесь затем обрабатывают водой и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Органические экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем, используя смесь этилацетат:петролейный эфир (1:4) в качестве элюента. Продукт сушат в вакууме с получением (Z)-трет-бутил ((5-((гидроксиимино)метил)изохроман-1-ил)метил)карбамата в виде светло-желтого масла (1,9 г, выход: 79%). МС (ИЭР): m/z 329 $[M+Na]^+$.

трет-Бутил ((5-(5-(триметилсилил)изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (20-3)

К раствору (Z)-трет-бутил ((5-((гидроксиимино)метил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (2 г, 6,52 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляют этинилтриметилсилан (1,91 г, 19,5 ммоль) и оксид хрома(IV) (5,46 г, 65,1 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают при этой температуре в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры. Затем ее фильтруют и промывают ДХМ, фильтрат концентрируют. Затем ее разбавляют ДХМ (20 мл), промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением неочищенного продукта. Затем его очищают хроматографией на колонке (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением *трет*-бутил ((5-(5-(триметилсилил)изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1,12 г, выход: 41%). МС (ИЭР): m/z 303 $[M-100+H]^+$, 425 $[M+Na]^+$.

Трет-Бутил ((5-(изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (20-4)

К раствору *трет*-бутил ((5-(5-(триметилсилил)изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1,5 г, 3,72 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляют карбонат калия (102 мг, 744 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Продукт обнаруживают с помощью ЖХМС и затем воду (10 мл) добавляют к смеси, и полученную смесь экстрагируют три раза ДХМ (20 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении с получением продукта (1 г, выход: 79%). МС (ИЭР): m/z 231 $[M-100+H]^+$.

(R)-трет-Бутил ((5-(изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (20-5) и

(S)-трет-бутил ((5-(изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (20-6)

Трет-бутил ((5-(изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (2 г, 6,05 ммоль) разделяют дважды на колонке: AD 20×250 м, 5 мкм (Daicel), подвижная фаза: CO₂/этанол (1% метанольный аммиак)=80/20, скорость потока: 70 г/мин, сопротивление потока: 100 бар, время цикла: 7 мин, раствор образца: 2 г растворяют в 60 мл метанола, объем впрыска: 0,5 мл с получением (R)-*трет*-бутил ((5-(изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (300 мг, время удержания 2,26 мин, эи 100%, выход: 15%) и (S)-*трет*-бутил ((5-(изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (600 мг, время удержания 2,8 мин, эи 98,8%, выход: 30%). Общий выход: 45%.

rel-(R)-(5-(Изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
(Соединение 88)

К раствору (R)-*трет*-бутил ((5-(изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (290 мг, 877 мкмоль) в этилацетате (25 мл) добавляют HCl/этилацетат (638 мг, 17,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Смесь концентрируют с получением rel-(R)-(5-(изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорида (0,216 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества МС (ИЭР): m/z 231 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 6,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,13-5,11 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,60-3,56 (м, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H).

rel-(S)-(5-(Изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
(Соединение 89)

К раствору (S)-*трет*-бутил ((5-(изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (590 мг, 1,78 ммоль) в этилацетате (50 мл) добавляют HCl/этилацетат (1,29 г, 35,6 ммоль). Смесь концентрируют с получением rel-(S)-(5-(изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)метанамина (0,398 г, выход: 83%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 231 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 6,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,14-5,11 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,60-3,56 (м, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H).

rel-(R)-1-(5-(Изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
(Соединение 90)

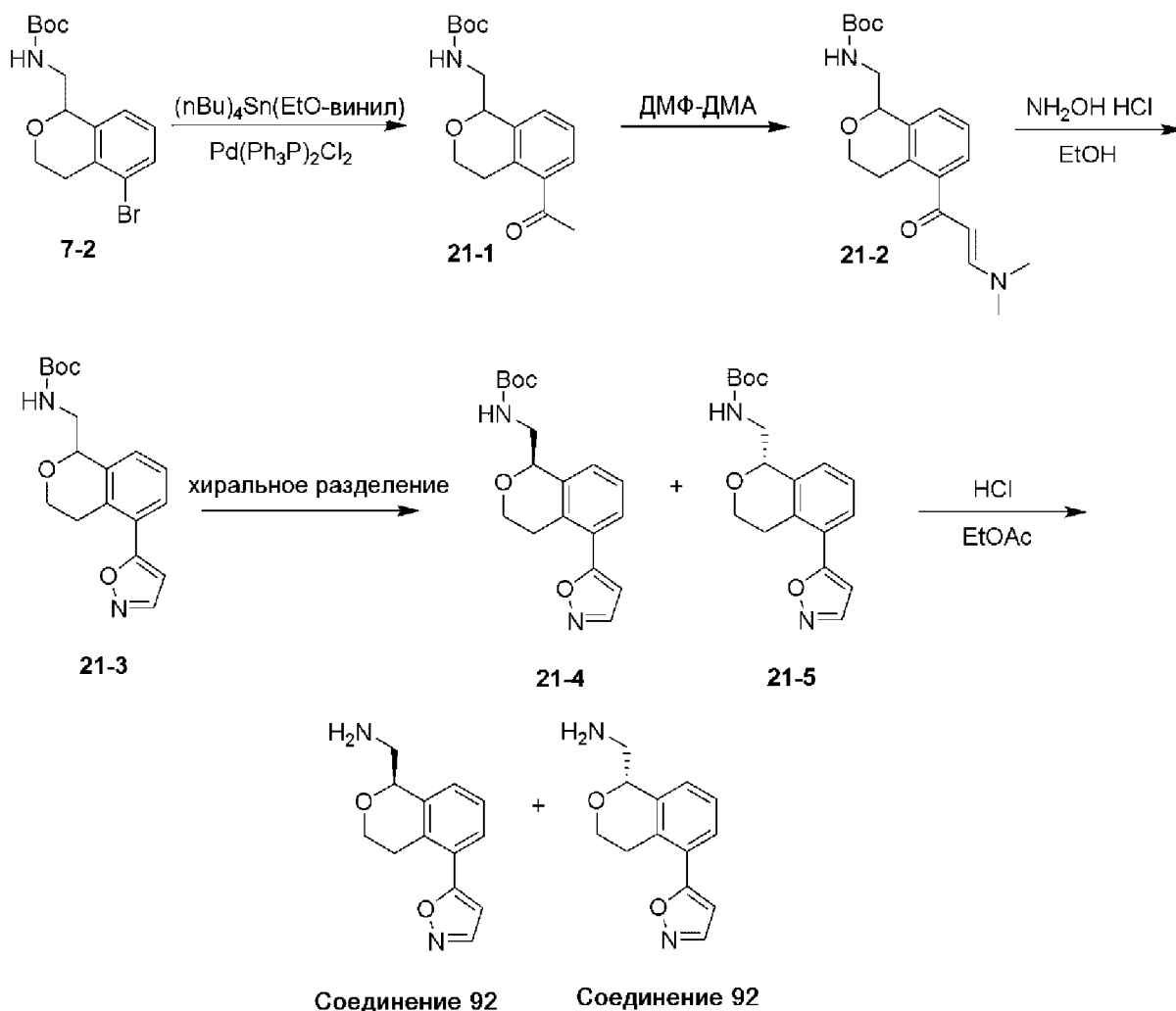
Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 20, заменяя *трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбаматом (промежуточное соединение 4-2) *трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)карбамат. Белое твердое вещество (0,364 г, выход: 81%). МС (ИЭР): m/z 245 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,79 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 5,21-5,19 (м, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,68-3,65 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,91-2,88 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

rel-(S)-1-(5-(Изоксазол-3-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
(Соединение 91)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной

на Схеме 20, заменяя *трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)(метил)карбаматом (промежуточное соединение 4-2) *трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)карбамат. Белое твердое вещество (0,422 г, выход: 73%). МС (ИЭР): m/z 245 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 6,78 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,20-5,18 (м, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,41-3,36 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

Схема 21



Синтез соединения 92 и соединения 93

Трет-Бутил ((5-ацетилизохroman-1-ил)метил)(метил)карбамат (21-1)

К раствору *трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение 7-2) (7,58 г, 21,3 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляют трибутил(1-этоксивинил)станнан (7,7 г, 21,3 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (299 мг, 426 мкмоль). Реакционную смесь нагревают до $90^\circ C$ и перемешивают при этой температуре в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь обрабатывают этилацетатом (100 мл) и промывают 15 процентным водным раствором лимонной кислоты (2×50 мл), H_2O (50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир=1:5) с получением желаемого соединения (5,3

г, выход 78%). МС (ИЭР): m/z 219 $[M+1-100]^+$

(Е)-трет-Бутил ((5-(3-(диметиламино)акрилоил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (21-2)

Трет-бутил ((5-ацетилизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (5,3 г, 16,5 ммоль) растворяют в ДМФ-ДМА (60 мл). Реакционную смесь нагревают до 110°C и перемешивают при этой температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрируют досуха, воду (150 мл) добавляют в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и водную фазу промывают этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюируя этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (6,0 г, выход: 82%). МС (ИЭР): m/z 375 $[M+H]^+$

***Трет*-Бутил ((5-(изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (21-3)**

К раствору (Е)-*трет*-бутил ((5-(3-(диметиламино)акрилоил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (6,0 г, 16,0 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляют гидроксилamina гидрохлорид (2,22 г, 32,0 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают при этой температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют, насыщенный водн. NaHCO₃ (150 мл) добавляют в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и водную фазу промывают этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюируя этилацетатом:петролевым эфиром=1:4 с получением указанного в заголовке соединения (4,4 г, выход 80%). МС (ИЭР): m/z 353 $[M+Na]^+$

rel-(R)-трет-Бутил ((5-(изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (21-4) и rel-(S)-трет-бутил ((5-(изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (21-5)

Трет-бутил ((5-(изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (3,2 г, 9,29 ммоль) разделяют на его энантиомеры rel-(R)-*трет*-бутил ((5-(изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат и rel-(R)-трет-бутил ((5-(изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат с применением ВЭЖХ-АУ. Rel-(R)-*трет*-бутил ((5-(изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (1,5 г, выход: 47%) получают в виде белого твердого вещества. Rel-(R)-*трет*-бутил ((5-(изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (1,2 г, выход: 38%) получают в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 345 $[M+H]^+$

(R)-(5-(Изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 92)

К раствору rel-(R)-трет-бутил ((5-(изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (1,2 г, 3,48 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляют HCl/этилацетат (11,6 мл, 3,0 М, 34,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при

температуре окружающей среды в течение 4 ч. Фильтруют белое твердое вещество в качестве указанного в заголовке соединения (0,7 г, выход 82%). МС(ИЭР): m/z 245 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,51 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,26-5,16 (м, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,22-3,15 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

(S)-(5-(Изоксазол-5-ил)изохroman-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 93)

К раствору *rel*-(S)-*трет*-бутил ((5-(изоксазол-5-ил)изохroman-1-ил)метил)(метил)карбамата (1,5 г, 4,35 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляют HCl/этилацетат (14,4 мл, 3,0 М, 43,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Фильтруют, белое твердое вещество является указанным в заголовке соединением (0,9 г, выход: 85%). МС(ИЭР): m/z 245 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,51 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,19 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,29-4,24 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,66 (дд, $J=3,1/12,9$ Гц, 1H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,25-3,10 (м, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

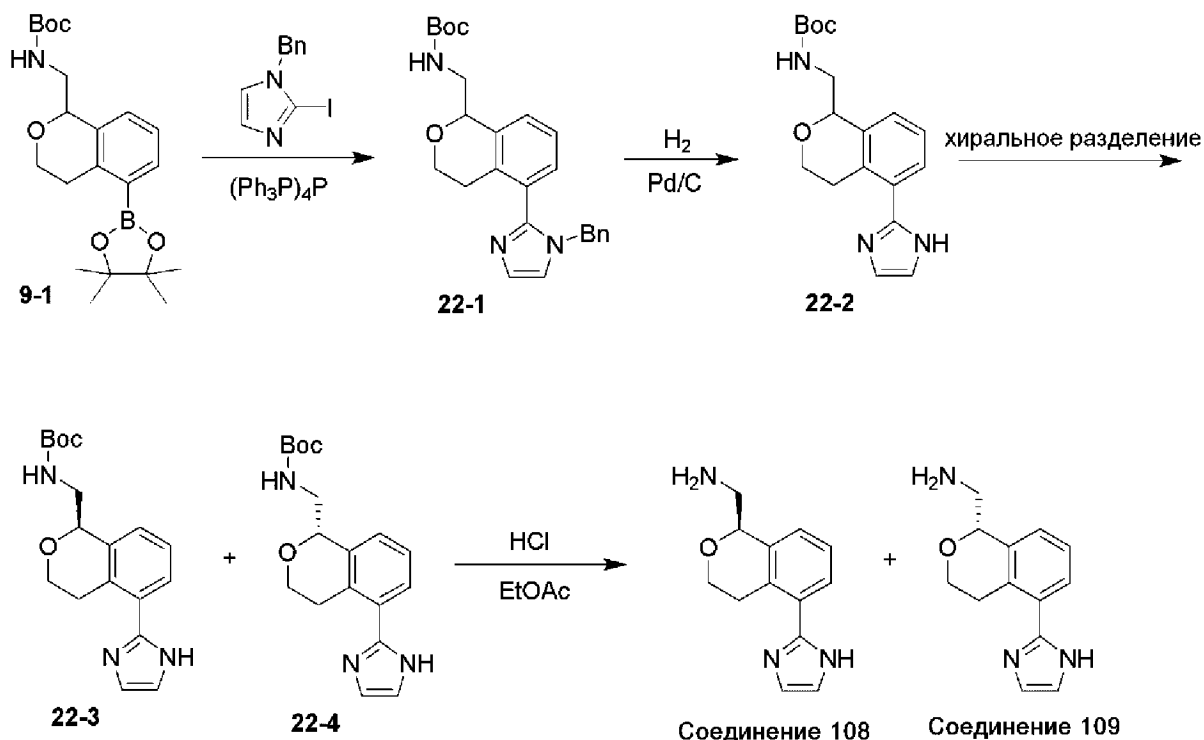
(R)-1-(5-(Изоксазол-5-ил)изохroman-1-ил)-N-метилметанамин (Соединение 94)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 21, заменяя *трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)(метил)карбаматом (Промежуточное соединение 4-2) *трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)карбамат. Фильтруют белое твердое вещество в качестве указанного в заголовке соединения (0,7 г, выход 82%). МС(ИЭР): m/z 245 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,51 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,26-5,16 (м, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,22-3,15 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

(S)-1-(5-(Изоксазол-5-ил)изохroman-1-ил)-N-метилметанамин (Соединение 95)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 21, заменяя *трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)(метил)карбаматом (Промежуточное соединение 4-2) *трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)карбамат. Фильтруют белое твердое вещество в качестве указанного в заголовке соединения (0,9 г, выход: 85%). МС(ИЭР): m/z 245 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,51 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,19 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,29-4,24 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,66 (дд, $J=3,1/12,9$ Гц, 1H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,25-3,10 (м, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

Схема 22



Синтез соединения 108 и соединения 109

трет-Бутил ((5-(1-бензил-1H-имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (22-1)

К раствору *трет*-бутил ((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (Промежуточное соединение 9-1) (12 г, 30,8 ммоль) в ДМФ/Н₂O (100/25 мл) добавляют К₃РO₄ (13,0 г, 61,6 ммоль) и Pd(Ph₃P)₄ (3,55 г, 3,08 ммоль). 1-Бензил-2-йод-1H-имидазол (8,74 г, 30,8 ммоль) добавляют, и реакционную смесь нагревают до 120°C и перемешивают при этой температуре в течение 16 ч. Воду (300 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и водную фазу промывают этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюируя этилацетатом:гексаном=1:1 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (7,0 г, выход: 54%). МС (ИЭР): m/z 420 [M+H]⁺

Трет-Бутил ((5-(1H-имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (22-2)

К раствору *трет*-бутил ((5-(1-бензил-1H-имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (4,5 г, 10,7 ммоль) в MeOH (120 мл) добавляют Pd/C (4,5 г, 45,0 моль) под H₂. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. ЖХ-МС показала, что указанное в заголовке соединение составляет 20%, исходный материал составляет 70%. Добавляют Pd/C (500 мг), продолжают перемешивать в течение трех дней. Фильтруют, фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,3 г, выход 94%), МС (ИЭР): m/z 330 [M+H]⁺

(R)-*трет*-Бутил ((5-(1H-имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (22-3)

и (S)-трет-бутил ((5-(1H-имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (22-4)

Трет-бутил ((5-(1H-имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (2,9 г, 8,8 ммоль) разделяют на энантиомеры (*R*)-*трет*-бутил ((5-(1H-имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат и (*S*)-*трет*-бутил ((5-(1H-имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат на SFC-80 (Thar, Waters) применяя AD 20×250 м, 10 мкм (Daicel) и подвижную фазу: CO₂/метанол (0,2% метанольный аммиак)=75/25, скорость потока составляет 80 г/мин, сопротивление потока составляет 100 бар и время цикла многократных вводов в течение одного цикла разделения составляет 3,5 мин. *Трет*-бутил ((5-(1H-имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (1,2 г, выход 42%) получают в виде белого твердого вещества и *трет*-бутил ((3*R*,4*R*)-3-этилизохроман-4-ил)карбамат (0,9 г, выход: 31%, время удержания 0,86 мин) получают в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 330[M+H]⁺

(R)-(5-(1H-Имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 108)

К раствору *rel*-(*R*)-*трет*-бутил ((5-(1H-имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1,2 г, 3,64 ммоль) в этилацетате/MeOH (20/5 мл) добавляют HCl/ЭА (109 мг, 36,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,95 г, выход: 100%), МС (ИЭР): m/z 230 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 7,74 (с, 2H), 7,67-7,50 (м, 3H), 5,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,31-4,16 (м, 1H), 3,97-3,75 (м, 1H), 3,64 (дд, J=3,0/13,1 Гц, 1H), 3,28-3,22 (м, 1H), 3,18-3,04 (м, 1H), 2,75-2,69 (м, 1H).

(S)-(5-(1H-Имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 109)

К раствору *rel*-(*S*)-*трет*-бутил ((5-(1H-имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (1,0 г, 3,03 ммоль) в этилацетате/MeOH (50 мл) добавляют HCl/этилацетат (15 мл, 3,0 М, 3,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,68 г, выход: 98%), МС (ИЭР): m/z 230 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 7,74 (с, 2H), 7,60 (дт, J=16,8, 4,4 Гц, 3H), 5,16 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,30-4,17 (м, 1H), 3,96-3,80 (м, 1H), 3,64 (дд, J=13,1, 2,9 Гц, 1H), 3,28-3,22 (м, 1H), 3,18-3,07 (м, 1H), 2,75-2,69(м, 1H).

(R)-1-(5-(1H-Имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид (Соединение 110)

Указанное в заголовке соединение получают, как показано на Схеме 22, заменяя *трет*-бутил метил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбаматом (Промежуточное соединение 8-1) *трет*-бутил ((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат. Белое твердое вещество (0,624 г, выход: 100%). МС(ИЭР): m/z 244 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-

d4): δ 7,74 (с, 2H), 7,66-7,49 (м, 3H), 5,25 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,35-4,19 (м, 1H), 3,93-3,81 (м, 1H), 3,74 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,16-3,06 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,75-2,70 (м, 1H).

(S)-1-(5-(1H-Имидазол-2-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид (Соединение 111)

Указанное в заголовке соединение получают, как показано на Схеме 22, заменяя *трет*-бутил метил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбаматом (Промежуточное соединение 8-1) *трет*-бутил ((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат. Белое твердое вещество (0,577 г, выход: 100%). МС(ИЭР): m/z 244 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 7,74 (с, 2H), 7,66-7,53 (м, 3H), 5,24 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,32-4,21 (м, 1H), 3,93-3,81 (м, 1H), 3,72 (дд, $J=2,9/12,9$ Гц, 1H), 3,39-3,36 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,75-2,67 (м, 1H).

(R)-(5-(1H-пиразол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 116)

Указанное в заголовке соединение получают, как показано на Схеме 22, заменяя 1-бензил-4-йод-1H-пиразолом 1-бензил-2-йод-1H-имидазол. (360 мг, 64%). МС (ИЭР): m/z 230 $[M+H]^+$. Время удержания: 10,21, значение эи 100%, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,23 (шс, 5 H), 7,94 (с, 2H), 7,17-7,36 (м, 3H), 5,04 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,02-4,06 (м, 1H), 3,70-3,75 (м, 1H), 3,39 (дд, $J=2,8/9,6$ Гц, 1H), 3,07-3,10 (м, 1H), 2,89-2,96 (м, 1H), 2,74-2,79 (м, 1H).

(S)-(5-(1H-пиразол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 117)

Указанное в заголовке соединение получают, как показано на Схеме 22, заменяя 1-бензил-4-йод-1H-пиразолом 1-бензил-2-йод-1H-имидазол. (358 мг, выход: 74%). МС (ИЭР): m/z 230 $[M+H]^+$. Время удержания: 13,40, значение э.и. 100%, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,20 (шс, 5 H), 7,92 (с, 2H), 7,16-7,36 (м, 3H), 5,03 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,02-4,07 (м, 1H), 3,69-3,75 (м, 1H), 3,38-3,43 (м, 1H), 3,06-3,12 (м, 1H), 2,89-2,96 (м, 1H), 2,73-2,79 (м, 1H).

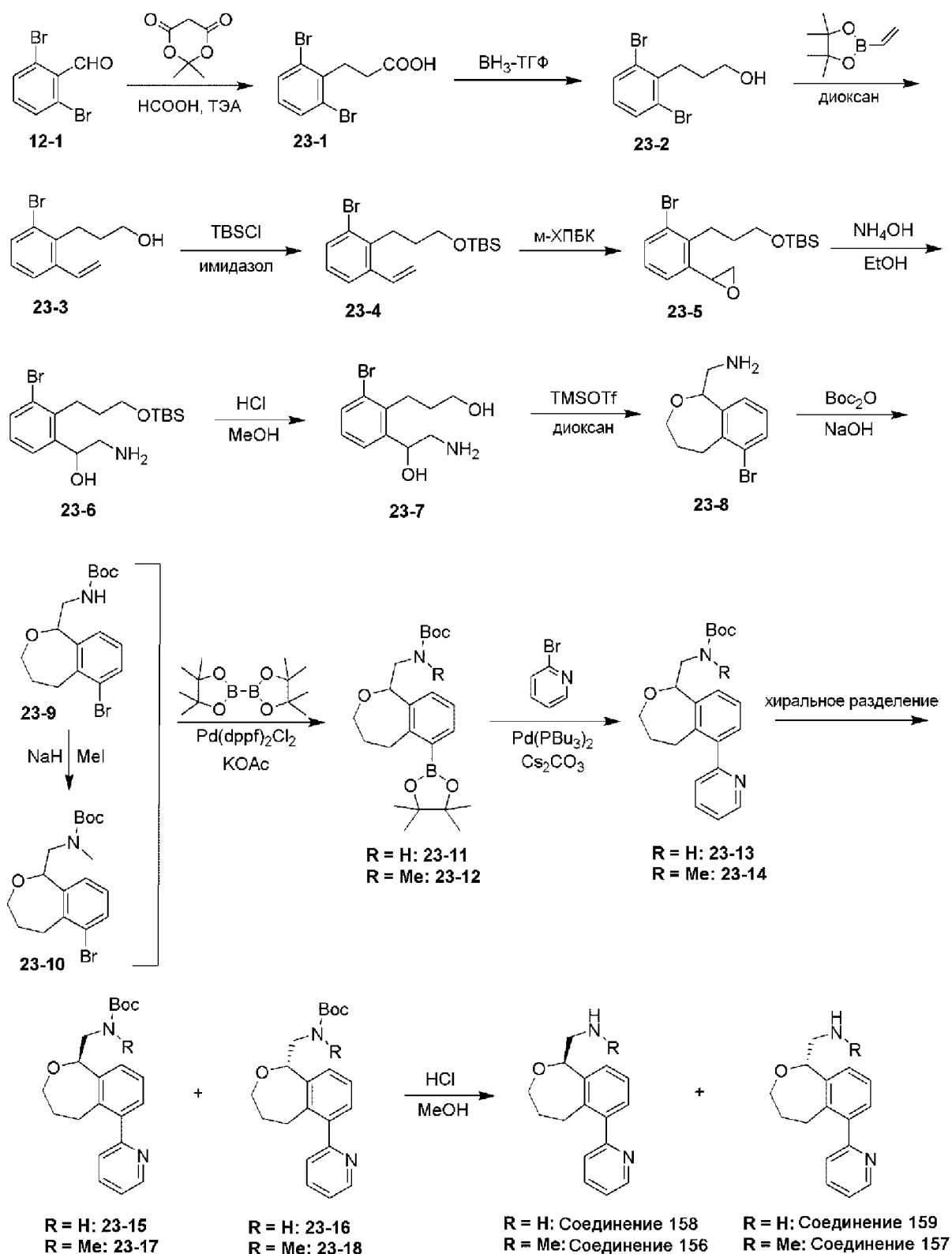
(R)-1-(5-(1H-пиразол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид (Соединение 118)

Указанное в заголовке соединение получают, как показано на Схеме 22, заменяя *трет*-бутил метил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбаматом (Промежуточное соединение 8-1) *трет*-бутил ((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат, и заменяя 1-бензил-4-йод-1H-пиразолом 1-бензил-2-йод-1H-имидазол. (380 мг, выход: 59%). МС (ИЭР): m/z 244 $[M+H]^+$. Время удержания: 3,47 мин, значение эи 100%, ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 8,41 (с, 2H), 7,29-7,45 (м, 3H), 5,18 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,21-4,26 (м, 1H), 3,80-3,86 (м, 1H), 3,66 (дд, $J=2,4/12,8$ Гц, 1H), 3,33-3,38 (м, 1H), 3,06-3,14 (м, 1H), 2,76-2,80 (м, 4 H).

**(S)-1-(5-(1H-пиразол-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид
(Соединение 119)**

Указанное в заголовке соединение получают, как показано на Схеме 22, заменяя *трет*-бутил метил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбаматом (Промежуточное соединение 8-1) *трет*-бутил ((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат, и заменяя 1-бензил-4-йод-1H-пиразолом 1-бензил-2-йод-1H-имидазол. (300 мг, выход: 55%). МС (ИЭР): m/z 244 $[M+H]^+$. Время удержания: 3,99, значение э.и. 100%, ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,36 (с, 2H), 7,28-7,45 (м, 3H), 5,18 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,21-4,26 (м, 1H), 3,79-3,85 (м, 1H), 3,65 (дд, $J=2,8/12,8$ Гц, 1H), 3,33-3,38 (м, 1H), 3,06-3,13 (м, 1H), 2,76-2,80 (м, 4H).

Схема 23



Синтез соединений 156, 157, 158 и 159

3-(2,6-Дибромфенил)пропановая кислота (23-1)

К раствору муравьиной кислоты (2 мл) при 5°C добавляют триэтиламин (2,67 г, 26,4 ммоль) по каплям, сохраняя температуру ниже 10°C. Затем 2,6-дибромбензальдегид (Промежуточное соединение 12-1) (1,0 г, 3,78 ммоль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (652 мг, 4,53 ммоль) добавляют в раствор, и смесь кипятят с обратным холодильником в

течение 4 ч. Затем смесь охлаждают до температуры окружающей среды и выливают в ледяную воду (8 мл). Полученную суспензию подкисляют 5,5М HCl до $\text{pH} \approx 1$ и хранят в холодильнике в течение ночи. Выпавшие в осадок кристаллы фильтруют отсасыванием, промывают водой (3×4 мл) с получением 3-(2,6-дибромфенил)пропановой кислоты (854 мг, 2,55 ммоль) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 309,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 7,59 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,03 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,32-3,28 (м, 2H), 2,55-2,51 (м, 2H).

3-(2,6-Дибромфенил)пропан-1-ол (23-2)

К (тетрагидро-1H-фуран-1-ий-1-ил)тригидроборату (19,4 г, 226 ммоль) при 0°C медленно добавляют 3-(2,6-дибромфенил)пропановую кислоту (35 г, 113 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор выливают в ледяную воду. Этилацетат (200 мл) добавляют в раствор. Полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и органическую фазу промывают насыщенным водным NH_4Cl (2×60 мл) и насыщенным водн. NaHCO_3 (2×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до этилацетата (30%) и петролейного эфира (70%) с получением 3-(2,6-дибромфенил)пропан-1-ола (24,5 г, 83,3 ммоль, выход: 74%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 277,1 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,99 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,68 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,08-3,05 (м, 2H), 1,84-1,77 (м, 2H).

3-(2-Бром-6-винилфенил)пропан-1-ол (23-3)

К раствору 3-(2,6-дибромфенил)пропан-1-ола (20 г, 68,0 ммоль) в диоксане (200 мл) и воде (100 мл) добавляют ортофосфат калия (43,3 г, 204 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (7,85 г, 6,80 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (10,4 г, 68,0 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 100°C и перемешивают при этой температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрируют. Воду (100 мл) и этилацетат (200 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и органическую фазу промывают водой (2×50 мл) и насыщенным водн. NaCl (50 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до этилацетата (30%) и петролейного эфира (70%) с получением 3-(2-бром-6-винилфенил)пропан-1-ола (9,60 г, 39,8 ммоль, выход: 58%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса не определена ЖХ-МС.

3-(2-Бром-6-винилфенил)пропокси)(трет-бутил)диметилсилан (23-4)

К раствору 3-(2-бром-6-винилфенил)пропан-1-ола (15 г, 62,2 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляют *трет*-бутилхлордиметилсилан (12,1 г, 80,8 ммоль), имидазоле (6,35 г, 93,3 ммоль) и триэтиламин (8,80 г, 87,0 ммоль). Реакционную смесь

перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Насыщенный водн. NH_4Cl (50 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и органическую фазу промывают насыщенным водным NaHCO_3 (2×30 мл) и водой (30 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (95%) и этилацетата (5%) с получением (3-(2-бром-6-винилфенил)пропокси)(трет-бутил)диметилсилана (9,90 г, 27,8 ммоль, выход: 45%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): масса не определена ЖХ-МС.

(3-(2-Бром-6-(оксиран-2-ил)фенил)пропокси)(трет-бутил)диметилсилан (23-5)

К раствору (3-(2-бром-6-винилфенил)пропокси)(трет-бутил)диметилсилана (40 г, 112 ммоль) в дихлорметане (400 мл) добавляют 3-хлорпербензойную кислоту (34,0 г, 168 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Суспензию фильтруют. Фильтрат разбавляют ДХМ и промывают водн. Na_2SO_3 , насыщенным водн. NaHCO_3 , водой и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (85%) и этилацетата (15%) с получением (3-(2-бром-6-(оксиран-2-ил)фенил)пропокси)(трет-бутил)диметилсилана (22,5 г, чистота: 90%, выход: 54%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 372,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,40 (дд, $J=8,0$ Гц, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=8,0$ Гц, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,04-4,02 (м, 1H), 3,64 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,07-3,05 (м, 1H), 2,92-2,87 (м, 2H), 2,55-2,53 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 2H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

2-Амино-1-(3-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)фенил)этанол (23-6)

К раствору (3-(2-бром-6-(оксиран-2-ил)фенил)пропокси)(трет-бутил)диметилсилана (17 г, 45,7 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляют аммиачную воду (35 мл). Смесь перемешивают при 65°C в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрируют. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от этилацетата (0%) и петролейного эфира (100%) до этилацетата (50%) и петролейного эфира (50%) с получением 2-амино-1-(3-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)фенил)этанола (9,78 г, выход: 55%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 370 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,50-7,47 (м, 2H), 7,11-7,07 (м, 1H), 4,95 (дд, $J=3,6$ Гц, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,74-3,69 (м, 2H), 3,02 (дд, $J=3,6$ Гц, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,95-2,83 (м, 2H), 2,78-2,73 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,83-1,76 (м, 2H), 0,97 (с, 9H), 0,09 (с, 6H).

3-(2-(2-Амино-1-гидроксиэтил)-6-бромфенил)пропан-1-ола гидрохлорид (23-7)

К раствору 2-амино-1-(3-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)фенил)этанола (10,3 г, 26,5 ммоль) в метаноле (75 мл) добавляют хлороводород (5,79 г, 159 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при

температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь концентрируют. Остаток применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

(6-Бром-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамин (23-8)

К раствору 3-(2-(2-амино-1-гидроксиэтил)-6-бромфенил)пропан-1-ола гидрохлорида (9,19 г, 26,4 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляют триметилсилил трифторметансульфонат (35 мл). Реакционную смесь нагревают до 65°C и перемешивают при этой температуре в течение 24 ч. Охлажденную смесь выливают в ледяную воду. Реакционную смесь применяют сразу на следующей стадии.

***трет*-Бутил ((6-бром-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат (23-9)**

К раствору с предыдущей стадии добавляют 10N водн. NaOH до pH~10, добавляют ди-*трет*-бутилдикарбонат (8,62 г, 39,5 ммоль) в этилацетате (100 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Этилацетат (75 мл) добавляют. Затем водную фазу экстрагируют этилацетатом (100 мл) 3 раза. Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с изократным элюированием от ДХМ (100%) и MeOH (0%) до ДХМ (90%) и MeOH (10%) с получением *трет*-бутил ((6-бром-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (4,8 г, чистота: 96%, выход: 49%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 356,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,01 (т, J=8,0 Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,71-4,69 (м, 1H), 4,23-4,20 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 2H), 3,53-3,48 (м, 1H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 1,88-1,75 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

***трет*-Бутил ((6-бром-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)(метил)карбамат (23-10)**

К раствору *трет*-бутил ((6-бром-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (11 г, 30,8 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляют гидрид натрия (2,76 г, 92,4 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляют йодметан (8,74 г, 61,6 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Воду (50 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и водную фазу промывают этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от этилацетата (0%) и петролейного эфира (100%) до этилацетата (10%) и петролейного эфира (90%) с получением *трет*-бутил ((6-бром-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)(метил)карбамата (10,2 г, чистота: 98%, выход: 89%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 370 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,50-7,49 (м, 1H), 7,09-6,98 (м, 2H), 4,91-4,86 (м, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,96-3,64 (м, 2H), 3,45-3,35 (м, 2H), 3,13-3,12 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 1,93 (с, 1H), 1,67 (с, 1H) (м, 1H), 1,41 (с, 9H).

***трет*-Бутил ((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-**

тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат (23-11)

К раствору трет-бутил ((6-бром-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (2,0 г, 5,61 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,70 г, 6,73 ммоль), ацетат калия (1,64 г, 16,8 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,70 г, 6,73 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают при этой температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрируют досуха, остаток применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

трет-Бутил метил((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат (23-12)

К раствору 1-(6-бром-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)-N-метилметанамина (2,5 г, 9,25 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,50 г, 13,8 ммоль), ацетат калия (2,71 г, 27,7 ммоль) и лямбда2-железо бис(2-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ид)дихлорид палладия (676 мг, 925 мкмоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C и перемешивают при этой температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, который применяют сразу на следующей стадии. МС (ИЭР): m/z 318,1 $[M+H]^+$.

трет-Бутил ((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат (23-13)

К раствору трет-бутил ((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (2,08 г, 5,16 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (8 мл) добавляют карбонат цезия (5,01 г, 15,4 ммоль), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (263 мг, 516 мкмоль) и 2-бромпиридин (1,05 г, 6,70 ммоль). Реакционную смесь нагревают и перемешивают при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток разбавляют этилацетатом (100 мл) и H₂O (50 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (50 мл) 3 раза. Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от ДХМ (100%) и MeOH (0%) до MeOH (10%) и ДХМ (90%) с получением трет-бутил ((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (882 мг, чистота: 98%, выход: 48%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 355 $[M+H]^+$, ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,71 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,39 (тд, J=2,0/8,0 Гц, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 3H), 5,07 (с, 1H), 4,80-4,77 (м, 1H), 4,24-4,21 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,56-3,50 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,88-2,81 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 1H), 1,49 (с, 9H).

трет-Бутил метил((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат (23-14)

К раствору трет-бутил метил((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (2,81 г, 6,75 ммоль) в 1,4-

диоксане (30 мл) и воде (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (6,58 г, 20,2 ммоль), 2-бромпиридин (1,59 г, 10,1 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (780 мг, 675 мкмоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C и перемешивают при этой температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрируют. Этилацетат (50 мл) и воду (40 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и органическую фазу промывают насыщенным водн. NaCl (20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от этилацетата (0%) и петролейного эфира (100%) до этилацетата (30%) и петролейного эфира (70%) с получением *трет*-бутил метил((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (1,69 г, выход: 68%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): *m/z* 369,2 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ 8,61 (д, J=4,4 Гц, 2H), 7,94 (тд, J=1,6/7,6 Гц, 1H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,31-7,23 (м, 3H), 5,03 (дд, J=4,0/9,2 Гц, 1H), 4,17-4,09 (м, 1H), 3,92-3,76 (м, 2H), 3,70-3,57 (м, 1H), 3,09-3,04 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,85-2,75 (м, 1H), 1,86 (с, 1H), 1,68-1,66 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

rel-(R)-*трет*-Бутил (6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат (23-15) и rel-(S)-*трет*-бутил (6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат (23-16)

Рацемический *трет*-бутил (6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат (1,1 г, 3,10 ммоль) разделяют на энантиомеры rel-(R)-*трет*-бутил (6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат и rel-(S)-*трет*-бутил (6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат препаративной СЖХ с применением колонки: OD 20×250 мм, 10 мкм (Daicel) и подвижная фаза: CO₂/метанол (0,2% метанольный аммиак)=85/15. Скорость потока составляет 80 г/мин, сопротивление потока составляет 100 бар и время цикла многократных вводов в течение одного цикла разделения составляет 8,0 мин. Rel-(R)-*трет*-бутил (6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат (420 мг, выход: 38%, время удержания 1,06 мин) в виде желтого твердого вещества и rel-(S)-*трет*-бутил (6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат (410 мг, выход: 37%, время удержания 1,42 мин) в виде желтого твердого вещества.

rel-(R)-*трет*-Бутил метил((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат (23-17) и rel-(S)-*трет*-бутил метил((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат (23-18)

Рацемический *трет*-бутил метил((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат (1300 мг, 3,52 ммоль) разделяют на энантиомеры rel-(R)-*трет*-бутил метил((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат и rel-(S)-*трет*-бутил метил((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат препаративной СЖХ с применением колонки: OZ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel) и подвижная фаза:

CO₂/ИПС (0,2% метанольный аммиак)=87/13. Скорость потока составляет 80 г/мин, сопротивление потока составляет 100 бар и время цикла многократных вводов в течение одного цикла разделения составляет 8,0 мин. *rel*-(R)-*трет*-бутил метил((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат (600 мг, выход: 45%, время удержания 2,89 мин) в виде светло-желтого масла и *rel*-(S)-*трет*-бутил метил((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат (610 мг, выход: 47%, время удержания 3,81 мин) в виде желтого масла.

(R)-(6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 158)

К раствору *rel*-(R)-*трет*-бутил ((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (400 мг, 1,12 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют 3 М хлороводород в метаноле (2,24 мл, 6,72 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, чистота: 100%, выход: 90%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,96 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,48-7,39 (м, 4H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,43-7,38 (м, 3H), 5,10-5,08 (м, 1H), 4,18-4,15 (м, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 2H), 2,89-2,81 (м, 2H), 1,72 (с, 2H).

(S)-(6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 159)

К раствору *rel*-(S)-*трет*-бутил ((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (410 мг, 1,17 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют 3 М хлороводород в метаноле (2,34 мл, 7,02 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрируют с получением *rel*-(S)-(6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорида (353 мг, чистота: 98%, выход: 92%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,89 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,47-7,42 (м, 4H), 7,92-7,90 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 3H), 5,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,17-4,15 (м, 1H), 3,99-3,93 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 2H), 2,89-2,80 (м, 2H), 1,72 (с, 2H).

(R)-N-Метил-1-(6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 156)

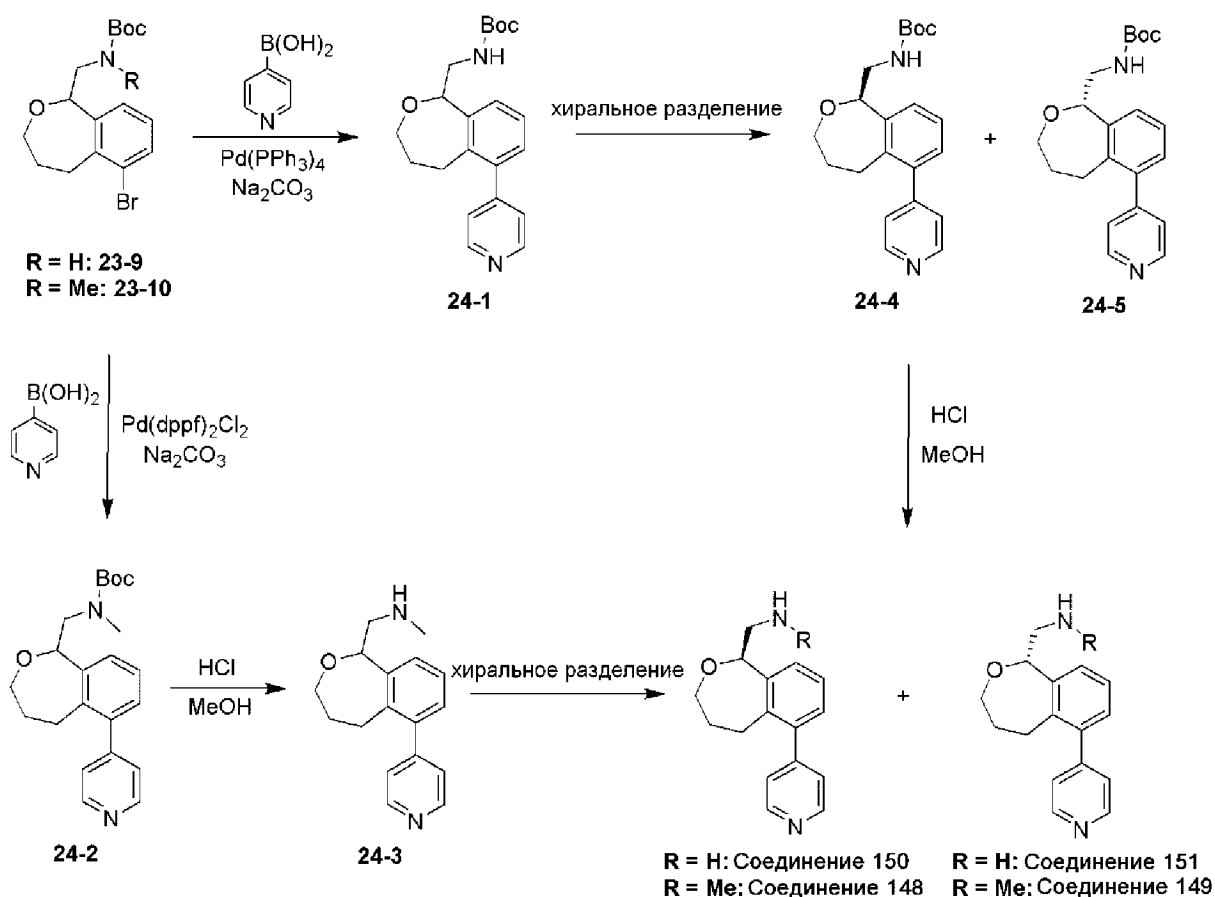
К раствору *rel*-(R)-*трет*-бутил метил((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (590 мг, 1,60 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляют 3М хлороводород в метаноле (4,27 мл, 12,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Растворитель концентрируют с получением *rel*-(R)-N-метил-1-(6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорида (506 мг, 1,48 ммоль, выход: 93%, время удержания 4,29 мин, значение эи 100%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 269,2 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,99 (с, 1H), 8,95 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,64 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,08 (т, J=6,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 3H), 5,28 (дд, J=4,0/9,2 Гц, 1H), 4,13 (д, J=12 Гц, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,53-3,52 (м, 2H), 2,95-2,89 (м, 1H), 2,77-2,73

(м, 1H), 2,65 (т, J=5,2 Гц, 3H), 1,76-1,71 (м, 2H).

(S)-N-Метил-1-(6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 157)

К раствору *rel*-(S)-трет-бутил метил((6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (600 мг, 1,62 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляют 3 М хлороводород в метаноле (4,3 мл, 12,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает завершённую реакцию. Растворитель концентрируют с получением *rel*-(S)-N-метил-1-(6-(пиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорида (520 мг, 1,53 ммоль, чистота: 99%, выход: 94%, время удержания 4,89 мин, значение эи 100%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 269,2 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 8,97 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,76 (дт, J=1,2/7,6 Гц, 1H), 8,19 (т, J=6,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 3H), 5,22 (дд, J=4,0/10 Гц, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 4,07-4,00 (м, 1H), 3,73-3,64 (м, 2H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,95-2,89 (м, 4H), 1,91-1,81 (м, 2H).

Схема 24



Синтез соединений 148, 149, 150 и 151

***трет*-Бутил ((6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат (24-1)**

К раствору трет-бутил ((6-бром-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (1,5 г, 4,21 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (5 мл) добавляют

тетракис(трифенилфосфин)палладий (486 мг, 421 мкмоль), карбонат натрия (1,33 г, 12,6 ммоль) и пиридин-4-илбороновую кислоту (620 мг, 5,05 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают при этой температуре в течение 12 ч. Реакционный раствор фильтруют. Фильтрат разбавляют этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Этилацетат (50 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и орг./водн. фазу промывают водой (15 мл) и насыщенным водн. NaCl (15 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают ВЭЖХ с обращенной фазой с градиентным элюированием от воды (95%) и ацетонитрила (5%) до воды (45%) и ацетонитрила (55%) с получением *трет*-бутил ((6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (1,07 г, чистота: 98%, выход: 72%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 355,2 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄): δ 8,47 (дд, J=1,5/4,5 Гц, 2H), 7,24 (дд, J=1,5/4,5 Гц, 2H), 7,2-7,14 (м, 2H), 7,05-7,03 (м, 1H), 4,71-4,68 (м, 1H), 4,09-4,06 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 2,91-2,87 (м, 1H), 2,77-2,72 (м, 1H), 1,68-1,66 (м, 1H), 1,60-1,55 (м, 1H), 1,29 (с, 9H).

***трет*-Бутил метил((6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамат (24-2)**

К раствору трет-бутил ((6-бром-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)(метил)карбамата (2,0 г, 5,40 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (10 мл) добавляют пиридин-4-илбороновую кислоту (995 мг, 8,10 ммоль), карбонат цезия (5,27 г, 16,2 ммоль) и лямбда2-железо бис(2-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ид)дихлорид палладия (395 мг, 540 мкмоль). Реакционную смесь нагревают до 92°C и перемешивают при этой температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток разбавляют этилацетатом (150 мл), воду (40 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и органическую фазу промывают насыщенным водн. NaCl (40 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до этилацетата (40%) и петролейного эфира (60%) с получением трет-бутил метил((6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (1,42 г, чистота: 98%, выход: 72%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 369,2 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,65 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,23-7,12 (м, 5H), 4,95 (с, 1H), 4,15-3,76 (м, 3H), 3,55-3,37 (м, 1H), 3,04-2,96 (м, 4H), 2,82-2,71 (м, 1H), 1,89 (с, 1H), 1,63 (с, 1H), 1,44 (с, 9H).

N-Метил-1-(6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамин (24-3)

К раствору трет-бутил метил((6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (1100 мг, 2,98 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют 3 M хлороводород в метаноле (7,9 мл, 23,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при

температуре окружающей среды в течение 6 ч. Раствор концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 20 мл воды, подщелоченной 7N NaOH до pH~9 и экстрагируют этилацетатом (5×60 мл). Органическую фазу промывают насыщенным водн. NaCl (25 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением желаемого соединения (697 мг, чистота: 99%, выход: 87%). МС (ИЭР): m/z 269,2 [M+H]⁺.

rel-(R)-трет-Бутил (6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат (24-4) и rel-(S)-трет-бутил (6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат (24-5)

Рацемический трет-бутил (6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат (1,1 г, 3,10 ммоль) разделяют на энантиомеры rel-(R)-трет-бутил (6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат и rel-(S)-трет-бутил (6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат препаративной СЖХ с применением колонки: SC 20×250 мм, 10 мкм (Daicel) и подвижная фаза: CO₂/метанол (0,2% метанольный аммиак)=70/30. Скорость потока составляет 80 г/мин, сопротивление потока составляет 100 бар и время цикла многократных вводов в течение одного цикла разделения составляет 5 мин. Rel-(R)-трет-бутил (6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат (401 мг, выход: 36%, время удержания 3,01 мин) в виде желтого твердого вещества и rel-(S)-трет-бутил (6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамат (387 мг, выход: 35%, время удержания 3,77 мин) в виде желтого твердого вещества.

rel-(R)-N-Метил-1-(6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина (Соединение 148) и rel-(S)-N-метил-1-(6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина (Соединение 149)

Рацемический N-метил-1-(6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина (697 мг, 2,59 ммоль) разделяют на rel-(R)-N-метил-1-(6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина и rel-(S)-N-метил-1-(6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина препаративной СЖХ с применением колонки: OD 20×250 мм, 10 мкм (Daicel) и подвижная фаза: н-Гекс (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=9:1. The скорость потока составляет 80 г/мин, сопротивление потока составляет 100 бар и время цикла многократных вводов в течение одного цикла разделения составляет 14,0 мин. Rel-(R)-N-метил-1-(6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина (300 мг, выход: 43%, время удержания 7,442 мин) в виде светло-желтого масла и rel-(S)-N-метил-1-(6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина (300 мг, выход: 43%, время удержания 9,033 мин) в виде желтого масла.

rel-(R)-((6-(Пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина (Соединение 150)

К смеси rel-(R)-трет-бутил ((6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (390 мг, 1,10 ммоль) в 6 мл метанола добавляют 3M HCl метанольный

раствор 3 мл. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют с получением желаемого соединения (334,4 мг, чистота: 100%, выход: 93%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,96 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 8,42 (с, 3H), 7,94 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,30 (дд, $J=1,5/7,0$ Гц, 1H), 5,10 (дд, $J=2,5/10,5$ Гц, 1H), 4,17 (дд, $J=3,5/9,0$ Гц, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 2H), 2,88-2,87(м, 2H), 1,73 (с, 2H).

rel-(S)-(6-(Пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамин (Соединение 151)

К смеси rel-(S)-*трет*-бутил ((6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил)карбамата (377 мг, 1,06 ммоль) в 6 мл метанола добавляют 3М HCl метанольный раствор 3 мл. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют с получением желаемого соединения (330,2 мг, чистота: 100%, выход: 96%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 255 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,95 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 8,39 (с, 3H), 7,92 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,30 (дд, $J=1,5/7,0$ Гц, 1H), 5,08 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,18 (дд, $J=3,5/9,0$ Гц, 1H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,41-3,34 (м, 2H), 2,88-2,87(м, 2H), 1,73 (с, 2H).

rel-(R)-(6-(Пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамин (Соединение 166)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 23, заменяя 4-бромпиримидином 2-бромпиридин. (400 мг, чистота: 100%, выход: 81%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 256 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,28 (с, 1H), 8,89 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,35 (с, 3H), 7,63 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 3H), 5,06 (дд, $J=4,8/10,0$ Гц, 1H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,40-3,29 (м, 2H), 3,06-3,02 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 1H), 1,73-1,72 (м, 2H).

rel-(S)-(6-(Пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамин (Соединение 167)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 23, заменяя 4-бромпиримидином 2-бромпиридин. (410 мг, чистота: 100%, выход: 83%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 256 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,28 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,89 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,48 (с, 4H), 7,63 (дд, $J=1,6/5,2$ Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 3H), 5,06 (дд, $J=2,4/10,4$ Гц, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,44-3,30 (м, 2H), 3,07-3,01 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 1H), 1,76-1,66 (м, 2H).

rel-(R)-(6-(Тиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 170)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 24, заменяя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазолом пиридин-4-илбороновую кислоту. Белое твердое вещество (358 мг, чистота: 100%, выход: 82%). МС (ИЭР): m/z 261,1 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,25 (с, 1H), 8,38 (с, 3H), 7,87 (с, 1H), 7,33-7,24 (м, 3H), 6,87 (м, 3H), 5,07 (дд, $J=2,4/10,0$ Гц, 1H), 4,16 (дд, $J=2,4/8,0$ Гц, 1H), 3,95 (тд, $J=2,8/11,6$ Гц, 1H), 3,40-3,28 (м, 2H), 3,08-3,03 (м, 1H), 2,89-2,83 (м, 1H), 1,77-1,64

(м, 2H).

rel-(S)-(6-(Тиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 171)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 24, заменяя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазолом пиридин-4-илбороновую кислоту. Белое твердое вещество (358 мг, чистота: 100%, выход: 84%). МС (ИЭР): m/z 261,1 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,24 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,36 (с, 3H), 7,87 (с, 1H), 7,33-7,24 (м, 3H), 5,06 (дд, $J=2,8/10,4$ Гц, 1H), 4,16 (дд, $J=2,4/12,0$ Гц, 1H), 3,95 (тд, $J=2,4/11,6$ Гц, 1H), 3,42-3,28 (м, 2H), 3,08-3,03 (м, 1H), 2,89-2,83 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 2H).

rel-(R)-(5-Фенилизохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 130)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 7, заменяя фенилбороновой кислотой пиридин-3-ил-бороновую кислоту. Белое твердое вещество. МС (ИЭР): m/z 240,2 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,13 (с, 1H), 7,48-7,44 (м, 2H), 7,41-7,28 (м, 5 H), 7,19-7,18 (м, 1H), 5,05 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,44-3,43 (м, 1H), 3,17-3,10 (м, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,58-2,51 (м, 1H).

rel-(S)-(5-Фенилизохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 131)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 7, заменяя фенилбороновой кислотой пиридин-3-ил-бороновую кислоту. Белое твердое вещество. МС (ИЭР): m/z 240,2 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,24 (с, 1H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,40-7,27 (м, 5 H), 7,19-7,17 (м, 1H), 5,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,43-3,41 (м, 1H), 3,13 (шс, 1H), 2,80-2,73 (м, 1H), 2,58-2,51 (м, 1H).

rel-(R)-N-Метил-1-(5-фенилизохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 128)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 18, заменяя rel-(R)-*трет*-бутил ((5-фенилизохроман-1-ил)метил)карбаматом rel-(R)-*трет*-бутил ((7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат. Белое твердое вещество. МС (ИЭР): m/z 254,2 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,46-7,43 (м, 2H), 7,39-7,31 (м, 4H), 7,25-7,20 (м, 2H), 5,18 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,59-2,53 (м, 1H).

rel-(S)-N-Метил-1-(5-фенилизохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 129)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 18, заменяя rel-(S)-*трет*-бутил ((5-фенилизохроман-1-ил)метил)карбаматом rel-(R)-*трет*-бутил ((7-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат. Белое твердое вещество. МС (ИЭР): m/z 254,2 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,35 (шс, 1H), 8,81 (шс, 1H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,40-7,32 (м, 4 H), 7,26 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=6,8$ Гц,

1H), 5,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,021-3,97 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,56-3,51 (м, 1H), 3,31-3,23 (м, 1H), 2,79-2,72 (м, 1H), 2,61 (т, J=5,2 Гц, 3H), 2,60-2,53 (м, 1H).

rel-(R)-N-Метил-1-(6-(тиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 168)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 24, заменяя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазолом пиридин-4-ил-бороновую кислоту и заменяя карбонатом цезия карбонат натрия. Желтое твердое вещество. МС (ИЭР): m/z 275,1 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,60 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,24-7,22 (м, 1H), 5,19 (дд, J=4,4/9,2 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=2,4/12 Гц, 1H), 3,97 (тд, J=2,8/11,6 Гц, 1H), 3,55-3,45 (м, 2H), 3,09-3,04 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,65 (т, J=5,6 Гц, 3H), 1,78-1,63 (м, 2H).

rel-(S)-N-Метил-1-(6-(тиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 169)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 24, заменяя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазолом пиридин-4-ил-бороновую кислоту и заменяя карбонатом цезия карбонат натрия. Желтое твердое вещество. МС (ИЭР): m/z 275,1 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,60 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,24-7,22 (м, 1H), 5,19 (дд, J=4,0 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=2,4/12,0 Гц, 1H), 3,97 (тд, J=3,2/12,0 Гц, 1H), 3,53-3,49 (м, 2H), 3,09-3,04 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,65 (т, J=5,2 Гц, 3H), 1,79-1,62 (м, 2H).

rel-(R)-N-Метил-1-(6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 164)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 24, заменяя 4-хлорпиримидином 4-бромпиридин. Желтое твердое вещество. МС (ИЭР): m/z 270,1 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,77 (с, 1H), 9,31 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,92 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,66 (дд, J=1,2/5,2 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 5,24 (дд, J=4,0/9,6 Гц, 1H), 4,16 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 2H), 3,08-3,04 (м, 1H), 2,90-2,84 (м, 1H), 2,65 (т, J=4,2 Гц, 3H), 1,75-1,74 (м, 2H).

rel-(S)-N-Метил-1-(6-(пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 165)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 24, заменяя 4-хлорпиримидином 4-бромпиридин. Желтое твердое вещество. МС (ИЭР): m/z 270,1 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,66 (с, 1H), 9,30 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,91 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,65 (дд, J=1,2/4,6 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 1H), 5,22 (дд, J=4,0/9,2 Гц, 1H), 4,18-4,15 (м, 1H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 2H), 3,08-3,04 (м, 1H), 2,91-2,84 (м, 1H), 2,65 (т, J=4,2 Гц, 3H), 1,75-1,74 (м, 2H).

rel-(R)-N-((5-(Пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)этанамина гидрохлорид (Соединение 66)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 19, заменяя rel-(R)-*трет*-бутил ((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-

ил)метил)карбаматом (+/-)-*трет*-бутил ((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат. Белое твердое вещество. МС (ИЭР): m/z 269,2 $[M+H]^+$, Н-ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,49 (с, 1H), 8,98 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 8,85 (с, 1H), 8,08 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,39-7,37 (м, 1H), 5,28 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,05-4,00 (м, 1H), 3,75-3,69 (м, 1H), 3,58-3,53 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,06-3,01 (м, 2H), 2,89-2,83 (м, 1H), 2,70-2,64 (м, 1H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

rel-(S)-N-((5-(Пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)этанамина гидрохлорид (Соединение 67)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, показанной на Схеме 19, заменяя rel-(S)-*трет*-бутил ((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбаматом (+/-)-*трет*-бутил ((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат. Белое твердое вещество. МС (ИЭР): m/z 269,2 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,56 (с, 1H), 8,99 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 8,87 (с, 1H), 8,11 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,40-7,37 (м, 1H), 5,29 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 3,75-3,69 (м, 1H), 3,57-3,52 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H), 3,06-3,01 (м, 2H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,70-2,64 (м, 1H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Синтез соединения 105

(S)-трет-бутил метил((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат

К раствору (S)-*трет*-бутил (5-бромизохроман-1-ил)метил(метил)карбамата (1,0 г, 2,80 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляют тетра-кис(трифенилфосфан)палладий (485 мг, 420 мкмоль) и 2-(трибутилстаннил)оксазол (748 мг, 2,09 ммоль) при кт в атмосфере N_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин в атмосфере N_2 , герметично закрытую пробирку облучают в микроволновой печи на Biotage Smith Synthesis при 130°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют и очищают ВЭЖХ с нормальной фазой с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (90%) и EtOAc (10%) с получением (S)-*трет*-бутил метил((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (500 мг, выход: 69%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 367 $[M+Na]^+$.

(S)-N-метил-1-(5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина дигидрохлорид (Соединение 105)

Раствор (S)-*трет*-бутил метил((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (480 мг, 1,39 ммоль) в 4М HCl в EtOAc (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь отслеживают ЖХМС. После концентрации, остаток промывают EtOAc (2×5 мл) с получением (S)-N-метил-1-(5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина дигидрохлорида (330 мг, выход: 97%) белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 245 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 8,04 (с, 1H), 7,89 (дд, $J=1,6/7,6$ Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 3H), 5,17 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,37-3,26 (м, 2H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,76 (с, 3H).

Синтез соединения 126 и Соединения 127

(R)-1-(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина

дигидрохлорид (Соединение 126)

К раствору (R)-*трет*-бутил (5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил(метил)карbamата (500 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/ЭА (20 мл, 3 М) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрируют с получением (R)-1-(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)-N-метилметанамина дигидрохлорида (300 мг, выход: 65%), МС (ИЭР): m/z 269 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6): δ 8,28 (шс, 3H), 7,75 (шс, 2H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,33-7,31 (м, 1H), 5,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,73-3,67 (м, 1H), 3,46-3,45 (м, 1H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,76 (с, 6 H), 2,68-2,62 (м, 1H).

(R)-*трет*-бутил (5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил(метил)карbamат

К раствору (R)-*трет*-бутил (5-бромизохroman-1-ил)метил(метил)карbamата (500 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане/H₂O (30 мл, 5:1) добавляют 2,6-диметилпиридин-4-илбороновую кислоту (423 мг, 2,8 ммоль, 2,0 экв.), K₂CO₃ (580 мг, 4,2 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (161 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.), затем перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 10 ч, отслеживают ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрируют досуха, остаток очищают силикагелем на колонке (ПЭ:ЭА=3:1) с получением (R)-*трет*-бутил (5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил(метил)карbamата (500 мг, выход: 93%), МС (ИЭР): m/z 269 $[M-100+H]^+$.

(S)-*трет*-бутил (5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил(метил)карbamат

К раствору (S)-*трет*-бутил (5-бромизохroman-1-ил)метил(метил)карbamата (500 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане/H₂O (30 мл, 5:1) добавляют 2,6-диметилпиридин-4-илбороновую кислоту (423 мг, 2,8 ммоль, 2,0 экв.), K₂CO₃ (580 мг, 4,2 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (161 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.), затем перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 10 ч, отслеживают ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрируют досуха, остаток очищают силикагелем на колонке (ПЭ:ЭА=3:1) с получением (S)-*трет*-бутил (5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил(метил)карbamата (500 мг, выход: 93%), МС (ИЭР): m/z 269 $[M-100+H]^+$.

(S)-1-(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)-N-метилметанамина дигидрохлорид (Соединение 127)

К раствору (S)-*трет*-бутил (5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил(метил)карbamата (500 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/ЭА (20 мл, 3 М) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрируют с получением (S)-1-(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)-N-метилметанамина дигидрохлорида (300 мг, выход: 65%), МС (ИЭР): m/z 269 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6): δ 8,28 (шс, 3H), 7,75 (шс, 2H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,33-7,31 (м, 1H), 5,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,73-3,67 (м, 1H), 3,46-3,45 (м, 1H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,76 (с, 6 H), 2,68-2,62 (м, 1H).

Синтез соединения 124 и Соединения 125

**(R)-трет-бутил
ил)метил(метил)карбамата**

(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-

К раствору (R)-трет-бутил (5-бромизохroman-1-ил)метил(метил)карбамата (500 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане/H₂O (30 мл, 5:1) добавляют 2,6-диметилпиридин-4-илбороновую кислоту (423 мг, 2,8 ммоль, 2,0 экв.), K₂CO₃ (580 мг, 4,2 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (161 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.), затем перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 10 ч, отслеживают ЖХ-МС. Смесь концентрируют, затем очищают на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=3:1) с получением (R)-трет-бутил (5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил(метил)карбамата (500 мг, выход: 93%), МС (ИЭР): m/z 283 [M-100+H]⁺.

**(R)-1-(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)-N-метилметанамина
дигидрохлорид (Соединение 124)**

К раствору (R)-трет-бутил (5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил(метил)карбамата (500 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/ЭА (20 мл, 3 М) перемешивают при кт в течение 2 ч, отслеживают ЖХ-МС. Смесь концентрируют с получением (R)-1-(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)-N-метилметанамина дигидрохлорида (500 мг, выход: 98%). МС (ИЭР): m/z 283 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 9,43-9,30 (шс, 1H), 8,97-8,80 (шс, 1H), 7,77 (шс, 2H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 1H), 5,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 3,75-3,69 (м, 1H), 3,59-3,53 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 2,90-2,73 (м, 7H), 2,69-2,61 (м, 4H).

**(S)-трет-бутил
ил)метил(метил)карбамат**

(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-

К раствору (S)-трет-бутил (5-бромизохroman-1-ил)метил(метил)карбамата (500 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане/H₂O (30 мл, 5:1) добавляют 2,6-диметилпиридин-4-илбороновую кислоту (423 мг, 2,8 ммоль, 2,0 экв.), K₂CO₃ (580 мг, 4,2 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (161 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.), затем перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 10 ч, отслеживают ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрируют досуха, остаток очищают на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=3:1) с получением (S)-трет-бутил (5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил(метил)карбамата (500 мг, выход: 93%), МС (ИЭР): m/z 283 [M-100+H]⁺.

**(S)-1-(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)-N-метилметанамина
дигидрохлорид (Соединение 125)**

К раствору (S)-трет-бутил (5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)метил(метил)карбамата (500 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/ЭА (20 мл, 3 М) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, отслеживают ЖХ-МС. Смесь концентрируют с получением (S)-1-(5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)изохroman-1-ил)-N-метилметанамина дигидрохлорида (300 мг, выход: 65%). МС (ИЭР): m/z 283 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 9,32-9,17 (шс, 1H), 8,91-8,76 (шс, 1H), 7,75 (шс, 2H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 5,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 3,75-3,69 (м, 1H), 3,59-3,54 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 2,90-2,73 (м, 7H), 2,69-2,61 (м, 4H)

**rel-(R)-N-((5-(Пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)циклопропанамина
гидрохлорид (Соединение 180)**

К раствору rel-(R)-(5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина (650 мг, 2,70 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляют (1-этоксициклопропокси)триметилсилан (705 мг, 4,05 ммоль), уксусную кислоту (162 мг) и цианоборгидрид натрия (339 мг, 5,40 ммоль), затем 4А молекулярные сита (0,2 г) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и 50°C в течение 16 ч. После охлаждения и концентрации при пониженном давлении, остаток разделяют между NaHCO₃ (водн., насыщенный) и ДХМ. Отделенный водный слой экстрагируют ДХМ, и объединенные органические фазы сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Очистка (флэш-хроматография на колонке, 5% MeOH в ДХМ) неочищенного продукта дает указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (310 мг, 1,11 ммоль, выход 41%). МС (ИЭР): m/z 281,1 [M+H]⁺. К раствору rel-(R)-N-((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)циклопропанамина (200 мг, 713 мкмоль) в метаноле (3 мл) добавляют 3М хлороводород в метаноле (0,71 мл, 2,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Смесь концентрируют и вымораживают досуха с получением rel-(R)-N-((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)циклопропанамина гидрохлорида (213 мг, 603 мкмоль, выход 84%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 281,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 8,95 (д, J=6,8 Гц, 2H), 8,19 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,54-7,51 (м, 2H), 7,47-7,44 (м, 1H), 5,28 (дд, J=2,0 Гц, J=9,6 Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,84-3,77 (м, 2H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,12-3,06 (м, 1H), 2,91-2,86 (м, 1H), 2,69-2,65 (м, 1H), 1,09-0,94 (м, 4H).

**rel-(S)-N-((5-(Пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)циклопропанамина
гидрохлорид (Соединение 181)**

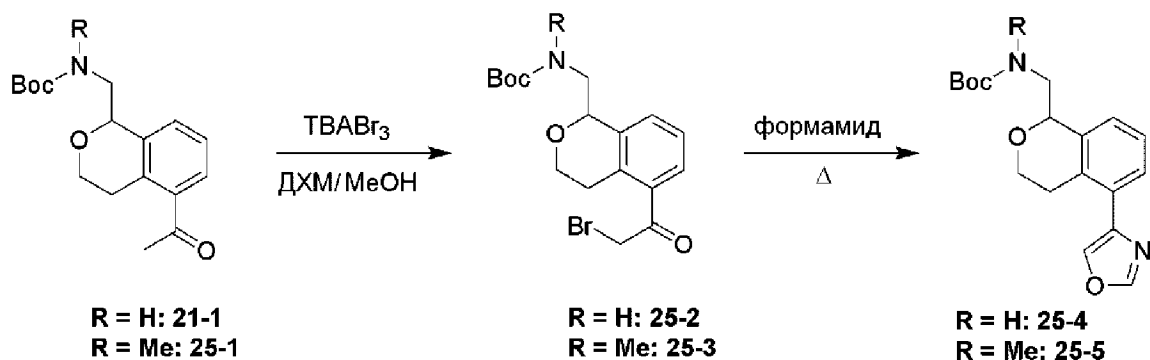
К раствору rel-(S)-(5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина (750 мг, 3,12 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляют (1-этоксициклопропокси)триметилсилан (815 мг, 4,68 ммоль), уксусную кислоту (3 капли), цианоборгидрид натрия (392 мг, 6,24 ммоль), затем 4 молекулярные сита (0,05 г) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и 50°C в течение 16 ч. После охлаждения и концентрации при пониженном давлении, остаток разделяют между NaHCO₃ (воде., насыщенный) и ДХМ. Отделенный водный слой экстрагируют ДХМ, и объединенные органические фазы сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Очистка (флэш-хроматография на колонке, 5% MeOH в ДХМ) неочищенного продукта дает указанное в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (330 мг, 1,17 ммоль, выход 38%). МС (ИЭР): m/z 281 [M+H]⁺. К раствору rel-(S)-N-((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)циклопропанамина (220 мг, 784 мкмоль) в метаноле (3 мл) добавляют 3 М хлороводород в метаноле (0,78 мл, 2,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Смесь концентрируют и вымораживают досуха с получением rel-(S)-N-((5-(пиридин-4-ил)изохроман-1-ил)метил)циклопропанамина гидрохлорида (223 мг, 631 мкмоль, выход 80%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 281,1 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 8,95 (д, J=6,8 Гц, 2H), 8,19 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,54-7,51 (м, 2H), 7,48-7,44

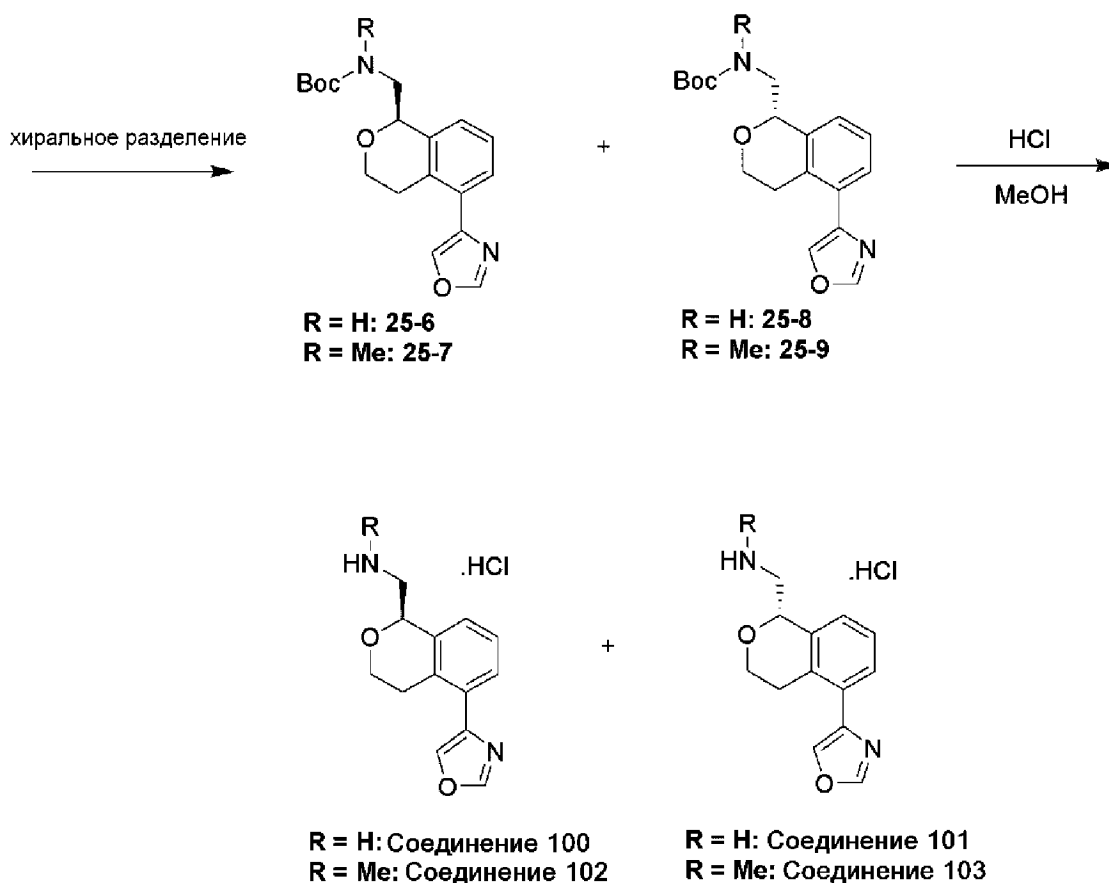
(м, 1H), 5,29 (дд, J=2,0 Гц, J=9,6 Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,84-3,77 (м, 2H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,69-2,64 (м, 1H), 1,09-0,94 (м, 4 H).

(R)-1-(5-(1H-Имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид (Соединение 182)

К раствору (R)-*трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (900 мг, 2,52 ммоль) в NMP (10 мл) в герметично закрытой пробирке добавляют карбонат цезия (821 мг, 2,52 ммоль), 1,10-фенантролин (90,8 мг, 504 мкмоль), 1H-имидазол (514 мг, 7,56 ммоль) и йодид меди(I) (95,9 мг, 504 мкмоль). Реакционную смесь нагревают до 110°C и перемешивают при этой температуре в течение 24 ч. Охлажденную смесь фильтруют. Воду (30 мл) и EtOAc (50 мл) добавляют в фильтр и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и органическую фазу промывают водой (15 мл × 2) и насыщенным водным раствором NaCl (15 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до EtOAc (65%) и петролейного эфира (35%) с получением (R)-трет-бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (735 мг, 2,14 ммоль, выход: 85%) в виде желтого масла. МС(ИЭР): m/z 344 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,59 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,21-7,16 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 5,05-5,02 (м, 1H), 4,06-4,04 (м, 1H), 3,96~3,79 (м, 2H), 3,72-3,66 (м, 1H), 2,99~2,94 (м, 1H), 3,42-3,31 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 1H), 1,49 (с, 9H). К раствору (R)-трет-бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (700 мг, 2,03 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляют 3 М хлороводород в уксусном эфире (4,03 мл, 12,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрируют с получением (R)-1-(5-(1H-имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорида (546 мг, 1,95 ммоль, выход: 96%) в виде желтого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: Колонка AS-H (250×4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=80:20; темп.=40°C; скорость потока=1,0 мл/мин; время удержания=5,460 мин; значение э.и.: 100%. МС(ИЭР): m/z 244 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,65 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,58-7,50 (м, 3H), 5,29 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,07-4,02 (м, 1H), 3,78-3,72 (м, 1H), 3,62-3,57 (м, 1H), 3,27-3,16 (м, 1H), 2,74-2,67 (м, 1H), 2,63-2,53 (м, 1H), 2,51 (с, 3H).

Схема 25





***трет*-Бутил (5-(2-бромацетил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (25-2)**

К раствору трет-бутил ((5-(2-бромацетил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (10,0 г, 32,6 ммоль) в дихлорметане (160 мл) и метаноле (80 мл) добавляют трибромид тетрабутиламмония (17,2 г, 36,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь экстрагируют дихлорметаном (1000 мл) и промывают H₂O (300 мл) и насыщенным раствором соли (300 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт добавляют к раствору ди-*трет*-бутил дикарбоната в ДХМ при 0°C. Добавляют триэтиламин (13,2 г, 130,4 ммоль) и смесь перемешивают в течение 12 ч. Добавляют воду, и смесь экстрагируют ДХМ. Объединенный органический слой промывают водой до нейтральности, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (10-20 процентов этилацетата/ПЭ). (5,2 г, выход: 42%). МС (ИЭР): m/z 407 [M+Na]⁺.

***трет*-Бутил (5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (25-4)**

Раствор *трет*-бутил ((5-(2-бромацетил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (5,2 г, 13,5 ммоль) в формамиде (15 мл) перемешивают при 110°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают до кт и разбавляют водой. Ее экстрагируют этилацетатом (120 мл × 3). Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (10-20 процентов этилацетата/ПЭ) с получением чистого продукта (700 мг, выход=15%). МС (ИЭР): m/z 353 [M+Na]⁺.

(R)-трет-Бутил (5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (25-6) и (S)-трет-Бутил (5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (25-8)

Рацемическую смесь (25-4) (700 мг) разделяют хиральной ВЭЖХ {Колонка: OJ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel) и подвижная фаза: CO₂/ИПС (0,2% метанольный аммиак)=85/15} с получением (R)-трет-бутил (5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамата (300 мг, выход: 43%, время удержания 1,84 мин, эи: 100%) в виде масла и (S)-трет-бутил (5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамат (300 мг, выход: 43%, время удержания 1,24 мин, эи: 100%) в виде масла.

(R)-(5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина HCl (Соединение 100)

К раствору (R)-трет-бутил (5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамата (300 мг, 0,91 ммоль) в 1 мл метанола добавляют 3 N раствор HCl (3 мл, 9,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. После выпаривания растворителя неочищенный продукт промывают этилацетатом и сушат в вакууме с получением гидрохлорида желаемого соединения (200 мг, выход: 73%) в виде белого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: колонка IG4,6×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: MeOH (0,2% метанольный аммиак); темп.=40,5°C; скорость потока=0,8 мл/мин; время удержания=2,73 мин; энантиомерная чистота: 100% эи. МС (ИЭР): m/z 231 [M-HCl+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,52 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,20 (шс, 3H), 7,73 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 5,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 1H), 3,45-3,40 (м, 1H), 3,17-3,10 (м, 1H), 3,00-2,96 (м, 1H), 2,94-2,80 (м, 1H).

(S)-(5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина HCl (Соединение 101)

К раствору (S)-трет-бутил (5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метилкарбамата (300 мг, 0,91 ммоль) в 1 мл метанола добавляют 3 N раствор HCl (3 мл, 9,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. После выпаривания растворителя неочищенный продукт промывают этилацетатом и сушат в вакууме с получением гидрохлорида желаемого соединения (200 мг, выход: 73%) в виде белого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: колонка IG4,6×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: MeOH (0,2% метанольный аммиак); темп.=39,3°C; скорость потока=0,8 мл/мин; время удержания=3,44 мин; энантиомерная чистота: 100% эи. МС (ИЭР): m/z 231 [M-HCl+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,52 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,21 (шс, 3H), 7,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 5,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 1H), 3,44-3,40 (м, 1H), 3,17-3,10 (м, 1H), 3,00-2,94 (м, 1H), 2,85-2,80 (м, 1H).

трет-Бутил (5-ацетилизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат (25-1)

К раствору трет-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (15,0 г, 42,0 ммоль) в 1,4-диоксане (160 мл) добавляют дихлорпалладий; бис(трифенилфосфан) (884 мг, 1,26 мкмоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнан (16,7 г, 46,2 ммоль) перемешивают при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь обрабатывают этилацетатом (400 мл) и промывают 15% водным раствором лимонной кислоты (2×200 мл), H₂O (200 мл) и насыщенным раствором соли (200 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток

очищают флэш-хроматографией на силикагеле (10-20% этилацетат/ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения (9,6 г, выход: 72%). МС (ИЭР): m/z 342 $[M+Na]^+$.

***трет*-Бутил (5-(2-бромацетил)изохроман-1-ил)метил(метил)карбамат (25-3)**

К раствору *трет*-бутил ((5-ацетилизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (6,3 г, 19,7 ммоль) в дихлорметане (80 мл) и метаноле (40 мл) добавляют трибромид тетрабутиламмония (9,49 г, 19,7 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при кт в течение ночи. Смесь экстрагируют дихлорметаном (500 мл) и промывают H₂O (100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт добавляют к раствору ди-*трет*-бутилдикарбоната и ДИПЭА (5,09 г, 39,4 ммоль) в CH₂Cl₂ при 0°C. Смесь перемешивают в течение 12 ч. Воду добавляют, и смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенный органический слой промывают водой до нейтральности, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (10-20% этилацетат/ПЭ) с получением чистого продукта (5,0 г, выход: 64%). МС (ИЭР): m/z 420 $[M+Na]^+$

***трет*-Бутил метил((5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (25-5)**

Раствор *трет*-бутил ((5-(2-бромацетил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (4,6 г, 11,4 ммоль) в формамиде (10 мл) перемешивают при 110°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают до кт и разбавляют водой. Смесь экстрагируют этилацетатом (120 мл × 3) и объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (10-20% этилацетат/ПЭ) с получением чистого продукта (1,1 г, выход=27%). МС (ИЭР): m/z 367 $[M+Na]^+$.

(R)-*трет*-бутил метил((5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (25-7) и (S)-*трет*-бутил метил((5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат (25-9)

Рацемическую смесь (25-5) (1,1 г) разделяют хиральной ВЭЖХ {колонка: IC 20×250 мм, 10мкм (Daicel) и подвижная фаза: CO₂/ИПС CO₂/EtOH (1% метанольный аммиак)=80/20} с получением (R)-*трет*-бутил метил((5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (380 мг, выход: 34%, время удержания 2,21 мин, эи: 100%) в виде масла и (S)-*трет*-бутил метил((5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (350 мг, выход: 32%, время удержания 3,11 мин, эи: 100%) в виде масла.

(R)-N-метил-1-(5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина HCl (Соединение 102)

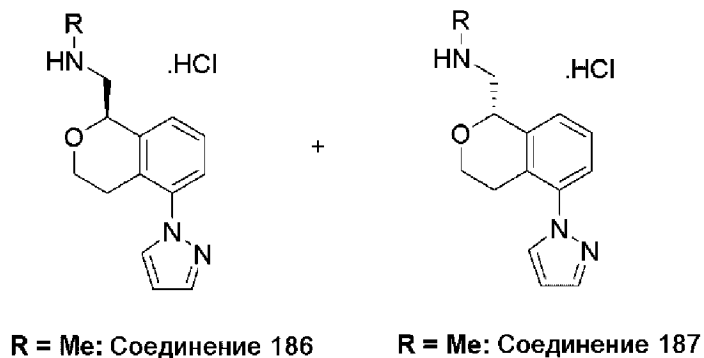
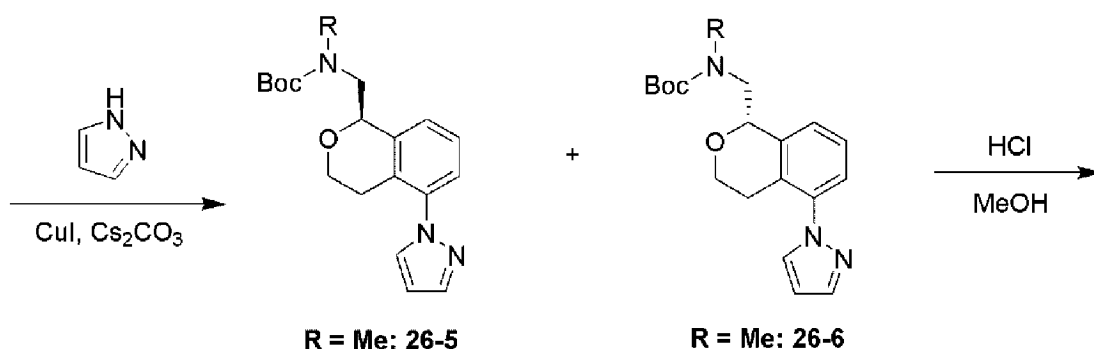
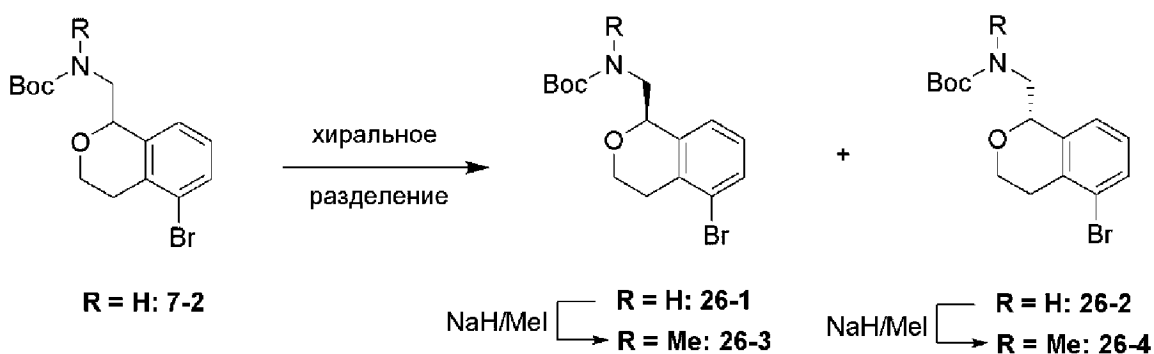
К раствору (R)-*трет*-бутил метил((5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (380 мг, 1,1 ммоль) в 1 мл метанола добавляют 3 N раствор HCl (4 мл, 11,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. После выпаривания растворителя неочищенный остаток промывают этилацетатом, сушат в вакууме с получением гидрохлорида желаемого соединения (300 мг, выход: 72%) в виде белого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: колонка AY-H 4,6×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: EtOH (1% метанольный аммиак); темп.=40,1°C; скорость потока=1

мл/мин; время удержания=1,22 мин; энантиомерная чистота: 100% эи. МС (ИЭР): m/z 245 $[M-HCl+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,26 (шс, 1H), 8,78 (шс, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,73 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,18 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,08-4,12 (м, 1H), 3,77-3,83 (м, 1H), 3,51-3,55 (м, 1H), 3,23-3,28 (м, 1H), 2,94-3,01 (м, 1H), 2,81-2,86 (м, 1H), 2,61 (т, $J=5,2$ Гц, 3H).

(S)-N-метил-1-(5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метанамина HCl (Соединение 103)

К раствору (S)-*трет*-бутил метил((5-(оксазол-4-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (350 мг, 1,0 ммоль) в 1 мл метанола добавляют 3 N раствор HCl (3 мл, 10,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. После выпаривания растворителя, неочищенный остаток промывают этилацетатом, сушат в вакууме с получением гидрохлорида желаемого соединения (300 мг, выход: 78%) в виде белого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: колонка АУ-Н 4,6×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: EtOH (1% метанольный аммиак); Темп.=40,1°C; Скорость потока=1 мл/мин; Время удержания=2,40 мин; Энантиомерная чистота: 100% эи. МС (ИЭР): m/z 245 $[M-HCl+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,46 (шс, 1H), 8,83 (шс, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,73 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,26 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,21 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,07-4,12 (м, 1H), 3,76-3,82 (м, 1H), 3,50-3,55 (м, 1H), 3,21-3,29 (м, 1H), 2,93-3,00 (м, 1H), 2,80-2,86 (м, 1H), 2,61 (т, $J=5,2$ Гц, 3H).

Схема 26



(R)-трет-Бутил (5-бромизохroman-1-ил)метилкарбамат (26-1) и (S)-трет-бутил (5-бромизохroman-1-ил)метилкарбамат (26-2)

Неочищенный *трет*-бутил N-[(5-бром-3,4-дигидро-1H-2-бензопиран-1-ил)метил]карбамат (**7-2**) (6000 мг) разделяют на два хиральных пика {инструмент: SFC-80 (Thar, Waters) колонка: AD 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), подвижная фаза: CO₂/EtOH (1% метанольный аммиак)=87/13} с получением (R)-*трет*-бутил (5-бромизохroman-1-ил)метилкарбамата (2700 мг, выход 45%, эи: 100%, время удержания 1,82 мин) в виде белого твердого вещества и (S)-*трет*-бутил (5-бромизохroman-1-ил)метилкарбамата (2200 мг, выход 36%, эи: 100%, время удержания 2,62 мин) получают в виде белого твердого вещества.

(R)-трет-Бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)(метил)карбамат (26-3)

К раствору (R)-*трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)карбамата (900 мг, 2,62 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (156 мг, 5,24 ммоль). Смесь перемешивают при к.т. в течение 15 мин. Добавляют йодметан (1,11 г, 7,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Воду (10 мл) и ЭА (20 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и органическую фазу промывают насыщенным водным NaCl (15 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до EtOAc (35%) и петролейного эфира (65%) с получением (R)-*трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (744 мг, 2,09 ммоль, 82,6% выход) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 256 [M-100]⁺.

(S)-*трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (26-4)

К раствору (S)-*трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)карбамата (900 мг, 2,62 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (156 мг, 5,24 ммоль). Смесь перемешивают при к.т. в течение 15 мин. Затем добавляют йодметан (1,11 г, 7,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Воду (10 мл) и ЭА (20 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и органическую фазу промывают насыщенным водным NaCl (15 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до EtOAc (35%) и петролейного эфира (65%) с получением (S)-*трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (700 мг, 1,96 ммоль, 74,8% выход) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 256 [M-100]⁺.

(R)-*трет*-бутил (5-(1H-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метил(метил)карбамат (26-5)

К раствору (R)-*трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (1,3 г, 3,66 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляют 1H-пиразол (750 мг, 11,00 ммоль), CuI (350 мг, 1,84 ммоль), карбонат цезия (2,39 г, 7,32 ммоль) и N, N'-диметил-1,2-этандиамина (323 мг, 3,67 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивают при 110°C в течение 2 дней в атмосфере N₂. После охлаждения до кт остаток фильтруют и фильтрат концентрируют. Полученную смесь очищают хроматографией на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (80%) и EtOAc (20%) с получением (R)-*трет*-бутил (5-(1H-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метил(метил)карбамата (600 мг, выход: 48%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 244, 288, 366 [M-100+1, M-56+1, M+Na]⁺.

(S)-*трет*-бутил (5-(1H-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метил(метил)карбамат (26-6)

К раствору (S)-*трет*-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (900

мг, 2,54 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляют 1Н-пиразол (518 мг, 7,62 ммоль), CuI (241 мг, 1,27 ммоль), карбонат цезия (1,66 г, 5,08 ммоль) и N, N'-диметил-1,2-этандиамина (224 мг, 2,54 ммоль) при кт в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивают при 110°C в течение 2 дней в атмосфере N₂. После охлаждения до кт остаток фильтруют, и фильтрат концентрируют. Полученную смесь очищают хроматографией на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (80%) и EtOAc (20%) с получением (S)-*трет*-бутил ((5-(1Н-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (360 мг, выход: 40%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 244, 288, 366 [M-100+1, M-56+1, M+Na]⁺.

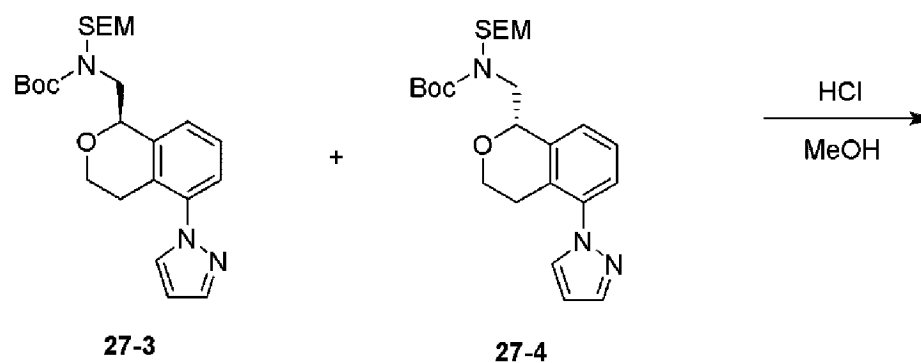
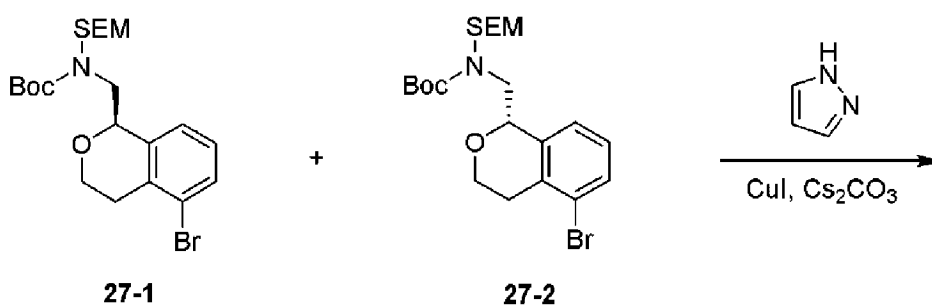
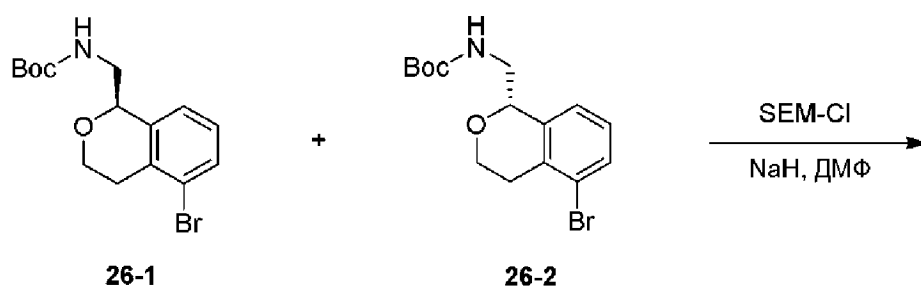
(R)-1-(5-(1Н-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамин (Соединение 186)

К раствору (R)-*трет*-бутил (5-(1Н-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метил(метил)карбамата (600 мг, 1,74 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляют HCl/ЭА (4М, 10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 4 ч. После завершения, растворитель удаляют и остаток промывают EtOAc (2×10 мл) с получением гидрохлорида желаемого соединения (450 мг, выход: 82%) в виде белого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: Колонка: АУ-Н (250×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан (0,1% ДЭА): EtOH (0,1% ДЭА)=80:20; Темп.=40°C; Скорость потока=1,0 мл/мин; Время удержания=18,67 мин; Энантиомерная чистота: 100% эи. МС (ИЭР): m/z 244 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ: 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53~7,45 (м, 3H), 6,74 (т, J=2,0 Гц, 1H), 5,24~5,22 (м, 1H), 4,22~4,17 (м, 1H), 3,83~3,78 (м, 1H), 3,73~3,70 (м, 1H), 3,42~3,38 (м, 1H), 2,93~2,87 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,48~2,44 (м, 1H).

(S)-1-(5-(1Н-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамин (Соединение 187)

К раствору (S)-*трет*-бутил (5-(1Н-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метил(метил)карбамата (**2**) (360 мг, 1,04 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляют HCl/ЭА (4М, 10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 4 ч. После завершения, растворитель удаляют и остаток промывают EtOAc (2×10 мл) с получением гидрохлорида желаемого соединения (**2**, 230 мг, выход: 70%) в виде белого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: Колонка: АУ-Н (250×4,6 мм, 5 мкм; Подвижная фаза: н-Гексан (0,1% ДЭА): EtOH (0,1% ДЭА)=80:20; Темп.=40°C; Скорость потока=1,0 мл/мин; Время удержания=23,18 мин; Энантиомерная чистота: 100% эи. МС (ИЭР): m/z 244 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,95~7,94 (м, 1H), 7,86~7,85 (м, 1H), 7,45~7,35 (м, 3H), 6,59 (м, 1H), 5,16~5,15 (м, 1H), 4,15~4,11 (м, 1H), 3,76~3,71 (м, 1H), 3,65~3,62 (м, 1H), 3,36~3,32 (м, 1H), 2,89~2,82 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,43~2,38 (м, 1H).

Схема 27



Соединение 188

Соединение 189

(R)-трет-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)карбамат (27-1)

(5-бромизохроман-1-ил)метил((2-(триметилсилил)этокс)метил)карбамат (27-1)

К раствору (R)-трет-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)карбамата (2,0 г, 5,84 моль) в ДМФ (20 мл) добавляют гидрид натрия (463 мг, 11,6 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. После перемешивания при кт в течение 30 мин, SEMCl (1,93 г, 11,6 ммоль) добавляют

к смеси и перемешивают при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь отслеживают ЖХМС. После завершения реакции добавляют H₂O (20 мл) для гашения реакции. Полученную смесь экстрагируют ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают ВЭЖХ с нормальной фазой с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (90%) и EtOAc (10%) с получением (R)-*трет*-бутил((5-бромизохroman-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (2,20 г, выход: 80%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 494, 496 [M+Na]⁺.

(S)-*трет*-бутил (5-бромизохroman-1-ил)метил((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамат (27-2)

К раствору (S)-*трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)карбамата (2,0 г, 5,84 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют гидрид натрия (580 мг, 14,5 ммоль) при 0°C. После перемешивания при кт в течение 30 мин, SEMCl (2,41 г, 14,5 ммоль) добавляют в смесь и перемешивают при кт в течение 2 ч. Воду (20 мл) добавляют в реакционный сосуд и полученную смесь экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают ВЭЖХ с нормальной фазой с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (95%) и EtOAc (5%) с получением (S)-*трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (2,30 г, 4,86 ммоль) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 494, 496 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,45-7,42 (м, 1H), 7,24-7,03 (м, 2H), 5,07-4,97 (м, 2H), 4,77-4,66 (м, 1H), 4,11-4,08 (м, 1H), 3,81-3,65 (м, 2H), 3,52-3,44 (м, 3H), 2,82-2,79 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 0,94-0,85 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

(R)-*трет*-бутил (5-(1H-пиразол-1-ил)изохroman-1-ил)метил((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамат (27-3)

В герметично закрытую пробирку с раствором (R)-*трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (1,0 г, 2,12 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляют 1H-пиразол (432 мг, 6,36 ммоль), CuI (200 мг, 1,06 ммоль), карбонат цезия (1,38 г, 4,24 ммоль) и N, N'-диметил-1,2-этандиамина (187 мг, 2,12 ммоль) при кт в атмосфере N₂. После перемешивания при кт в течение 10 мин в атмосфере N₂ пробирку нагревают до 110°C в течение 3 дней. Реакционную смесь отслеживают ТСХ. После охлаждения до кт смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют и очищают ВЭЖХ с нормальной фазой с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (90%) и EtOAc (10%) с получением (R)-*трет*-бутил((5-(1H-пиразол-1-ил)изохroman-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (560 мг, выход: 49%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 482 [M+Na]⁺.

(S)-*трет*-бутил (5-(1H-пиразол-1-ил)изохroman-1-ил)метил((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамат (27-4)

В герметично закрытую пробирку с раствором (S)-*трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (1,0 г, 2,12 ммоль) в 1,4-диоксане

(30 мл) добавляют 1Н-пиразол (432 мг, 6,36 ммоль), CuI (200 мг, 1,06 ммоль), Карбонат цезия (1,38 г, 4,24 ммоль) и N, N'-Диметил-1,2-этандиамина (187 мг, 2,12 ммоль) при кт в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивают при 110°C в течение 3 дней. После концентрации полученную смесь очищают ВЭЖХ с нормальной фазой с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (90%) и EtOAc (10%) с получением (S)-*трет*-бутил ((5-(1Н-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (550 мг, выход: 56%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 482 [M+Na]⁺.

(R)-(5-(1Н-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид
(Соединение 188)

К раствору (R)-*трет*-бутил ((5-(1Н-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (500 мг, 1,08 ммоль) в ЭА (5 мл) добавляют 4N HCl/ЭА (10 мл) при кт. Затем смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Полученную смесь концентрируют и остаток промывают ЭА (2×10 мл) с получением неочищенного продукта. Очистка хиральной ВЭЖХ дает белое твердое вещество (300 мг, выход: 82%). Хиральная ВЭЖХ: Колонка: АУ-Н (100×4,6 мм, 5 мкм; Подвижная фаза: MeOH (0,2% метанольный аммиак); Темп.=40°C; Скорость потока CO₂=3,6 мл/мин; Скорость потока соразтворителя=0,4 мл/мин; Соразтворитель % 10; Общий поток: 4; Время удержания=3,27 мин; Энантиомерная чистота: 98% эи. МС (ИЭР): m/z 230 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,06-7,90 (м, 2H), 7,47-7,42 (м, 3H), 6,69-6,65 (м, 1H), 5,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,29-3,26 (м, 1H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H).

(S)-(5-(1Н-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 189)

К раствору (S)-*трет*-бутил ((5-(1Н-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (550 мг, 1,20 ммоль) в ЭА (5 мл) добавляют 4N HCl/ЭА (10 мл) при кт. Затем смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. После концентрации остаток промывают ЭА (2×10 мл) с получением белого твердого вещества (320 мг, выход: 90%). МС (ИЭР): m/z 230 [M+H]⁺. (отчет по хиральному анализу: два пика (1: 19)). Твердое вещество очищают хиральной ВЭЖХ. {Инструмент: SFC-80 (Thar, Waters); Колонка: АУ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel); Температура колонки: 35°C; Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% метанольный аммиак)=80/20; Скорость потока: 80 г/мин; Соппротивление потока: 100 бар; Длина волны определения: 214 нм; Время цикла: 5,0 мин; Раствор образца: 320 мг растворяют в 16 мл метанола; Объем впрыска: 1,0 мл}. Получают 250 мг желтоватого масла. К раствору (S)-(5-(1Н-пиразол-1-ил)изохроман-1-ил)метанамина (250 мг, 1,09 ммоль) в ЭА (5 мл) добавляют 4М раствор HCl/ЭА (5 мл). Затем смесь перемешивают при кт в течение 10 мин, растворитель удаляют в вакууме и осадок промывают ЭА (2×10 мл) с получением белого твердого вещества (222 мг, выход: 67%). Хиральная ВЭЖХ: Колонка: АУ-Н (100×4,6 мм, 5 мкм; Подвижная фаза: MeOH (0,2% метанольный аммиак); Темп.=40,2°C; Скорость потока CO₂=3,6 мл/мин; Скорость

потока сорастворителя=0,4 мл/мин; Сорастворитель % 10; Общий поток: 4; Время удержания=3,63 мин; Энантиомерная чистота: 96% эи. МС (ИЭР): m/z 230 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,97-7,80 (м, 2H), 7,48-7,37 (м, 3H), 6,62-6,58 (м, 1H), 5,12 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,79-3,75 (м, 1H), 3,61-3,59 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 2,95-2,88 (м, 1H), 2,47-2,44 (м, 1H).

(R)-трет-Бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат

К раствору (R)-трет-бутил (5-бромизохроман-1-ил)метилкарбамата (900 мг, 2,52 ммоль) в NMP (10 мл) в герметично закрытой пробирке добавляют карбонат цезия (821 мг, 2,52 ммоль), 1,10-фенантролин (90,8 мг, 504 мкмоль), 1H-имидазол (514 мг, 7,56 ммоль) и йодид меди(I) (95,9 мг, 504 мкмоль). Реакционную смесь нагревают до 110°C и перемешивают при этой температуре в течение 24 ч. Охлажденную смесь фильтруют. Воду (30 мл) и ЭА (50 мл) добавляют в фильтр и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и органическую фазу промывают водой (2×15 мл) и насыщенным водн. NaCl (15 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до EtOAc (65%) и петролейного эфира (35%) с получением (R)-трет-бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (735 мг, 2,14 ммоль, 85% выход) в виде желтого масла. МС(ИЭР): m/z 344 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,59 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 5,05-5,02 (м, 1H), 4,06~4,04 (м, 1H), 3,96~3,79 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,42-3,31 (м, 1H), 3,01(с, 3H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 1H), 1,49 (с, 9H).

(R)-1-(5-(1H-Имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид (Соединение 182)

К раствору (R)-трет-бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (700 мг, 2,03 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляют хлороводород (441 мг, 12,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрируют с получением (R)-1-(5-(1H-имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорида (546 мг, 1,95 ммоль, 96,2% выход) в виде желтого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: Колонка AS-H (250×4,6 мм 5 мкм); Подвижная фаза: н-Гексан (0,1%ДЭА):EtOH(0,1%ДЭА)=80:20; Темп.=40°C; Скорость потока=1,0 мл/мин; Время удержания=5,460 мин; Энантиомерная чистота: 100% эи. МС (ИЭР): m/z 244 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,65 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,58-7,50 (м, 3H), 5,29 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,07-4,02 (м, 1H), 3,78-3,72 (м, 1H), 3,62-3,57 (м, 1H), 3,27-3,16 (м, 1H), 2,74-2,67 (м, 1H), 2,63-2,53 (м, 1H), 2,51 (с, 3H).

(S)-трет-Бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат

К раствору (S)-трет-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (600

мг, 1,68 ммоль) в NMP (10 мл) в герметично закрытой пробирке добавляют 1,10-фенантролин (302 мг, 1,68 ммоль), карбонат цезия (1,09 г, 3,36 ммоль) и 1H-имидазол (343 мг, 5,04 ммоль) и йодид меди(I) (319 мг, 1,68 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 110°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 дней. Охлажденную смесь фильтруют. Воду (20 мл) и этилацетат (50 мл) добавляют в фильтр и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и органическую фазу промывают водой (2×10 мл) и насыщенным водн. NaCl (15 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до EtOAc (65%) и петролейного эфира (35%) с получением (S)-*трет*-бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)метил)(метил)карбамата (200 мг, 582 мкмоль, 34% выход) в виде желтого масла. МС(ИЭР): m/z 344 [M+H]⁺, 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,59 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,21-7,14 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,06-4,04 (м, 1H), 3,96-3,78 (м, 2H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,42-3,31 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 1H), 1,49 (с, 9H).

(S)-1-(5-(1H-Имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)-N-метилметанамина гидрохлорид (Соединение 183)

К раствору (S)-*трет*-бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)метил)(метил)карбамата (250 мг, 727 мкмоль) в этилацетате (3 мл) добавляют хлороводород (132 мг, 3,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. ЖХ-МС показывает образование указанного в заголовке соединения. Смесь концентрируют с получением (S)-1-(5-(1H-имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)-N-метилметанамина (153 мг, 632 мкмоль, 87% выход) в виде белого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: Колонка AS-H (250×4,6 мм 5 мкм); Подвижная фаза: н-Гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=80:20; Темп.=40°C; Скорость потока=1,0 мл/мин; Время удержания=18,271 мин; Энантиомерная чистота: 100% эи. МС (ИЭР): m/z 244 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄): δ 9,26 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,58-7,52 (м, 3H), 5,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 2,94-2,82 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,51-2,49 (м, 1H).

(S)-*трет*-Бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)метил)карбамат

К раствору (S)-*трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)карбамата (400 мг, 1,16 ммоль) в NMP (8 мл) добавляют 1H-имидазол (236 мг, 3,48 ммоль), йодид меди(I) (110 мг, 580 мкмоль), карбонат цезия (755 мг, 2,32 ммоль) и (S)-1-((1-бензилпирролидин-2-ил)метил)-2-метил-1H-имидазол (148 мг, 580 мкмоль). Смесь перемешивают в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение 48 ч. Охлажденную смесь фильтруют. Воду (20 мл) и этилацетат (20 мл) добавляют к фильтрату, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и органическую фазу промывают водой (2×15 мл) и насыщенным водн. NaCl (15 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с градиентным элюированием от

петролейного эфира (100%) до EtOAc (65%) и петролейного эфира (35%) с получением (S)-*трет*-бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)метил)карbamата (196 мг, 597 мкмоль) в виде желтого масла. МС (ИЭР): m/z 330 $[M+H]^+$, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,59 (с, 1H), 7,35-7,31 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,18-7,16 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,86 (д, J=7,2, 1H), 4,14-4,05 (м, 1H), 3,88-3,83 (м, 1H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,37-3,31 (м, 1H), 2,79-2,71 (м, 1H), 2,42-2,37 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

(S)-(5-(1H-Имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)метанамина гидрохлорид
(Соединение 185)

К раствору (S)-*трет*-бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)метил)карbamата (180 мг, 546 мкмоль) в EtOAc (6 мл) добавляют хлороводород (119 мг, 3,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Смесь концентрируют с получением (S)-(5-(1H-имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)метанамина гидрохлорида (147 мг, 489 мкмоль, выход: 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: Колонка AD-H (100×4,6 мм 5 мкм); Сорастворитель: MeOH (1% Метанольный аммиак); Скорость потока CO₂: 3,4; Скорость потока сорастворителя: 0,6; Сорастворитель: 15%; Общий поток: 4; Темп.=39,3°C; Время удержания=4,23 мин; Энантиомерная чистота: 98,7% эи. МС(ИЭР): m/z 230 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄): δ 9,31 (с, 1H), 7,89-7,60 (м, 2H), 7,58-7,54 (м, 3H), 5,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,24-4,21 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 2,94-2,87 (м, 1H), 2,54-2,49 (м, 1H).

(R)-трет-Бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)метил)карbamат

К раствору (R)-*трет*-бутил ((5-бромизохroman-1-ил)метил)карbamата (500 мг, 1,46 ммоль) в NMP (10 мл) добавляют 1H-имидазол (298 мг, 4,38 ммоль), (S)-1-((1-бензилпирролидин-2-ил)метил)-2-метил-1H-имидазол (186 мг, 730 мкмоль), карбонат цезия (951 мг, 2,92 ммоль) и йодид меди(I) (138 мг, 730 мкмоль). Смесь перемешивают при 110°C под защитой N₂ в течение 48 ч. Охлажденную смесь разбавляют водой (30 мл) и EtOAc (30 мл) и раствор фильтруют. Фильтр переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и органическую фазу промывают водой (2×20 мл) и насыщенным водн. NaCl (20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке с изократным элюированием от петролейного эфира (100%) до EtOAc (90%) и петролейного эфира (10%) с получением (R)-*трет*-бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)метил)карbamата (99,9 мг, 303 мкмоль) в виде желтой суспензии. МС (ИЭР): m/z 330 $[M+H]^+$.

(R)-(5-(1H-Имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)метанамина гидрохлорид
(Соединение 184)

К раствору (R)-*трет*-бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)изохroman-1-ил)метил)карbamата (200 мг, 607 мкмоль) в EtOAc (6 мл) добавляют хлороводород (1,21 мл, 3,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Смесь концентрируют с получением (R)-(5-(1H-имидазол-1-ил)изохroman-1-

ил)метанамина гидрохлорида (161 мг, 533 мкмоль, 87,8%) в виде желтого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: Колонка AD-H (100×4,6 мм 5 мкм); Сорастворитель: MeOH (1% Метанол Амманнал); Скорость потока CO₂: 3,4; Скорость потока сорастворителя: 0,6; Сорастворитель: 15%; Общий поток: 4; Темп.=41,6°C; Время удержания=2,63 мин; Энантиомерная чистота: 98,6% эи. МС(ИЭР): m/z 230 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄): δ 9,31-9,30 (м, 1H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,58-7,54 (м, 3H), 5,17-5,16 (м, 1H), 4,24-4,21 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 2,94-2,87 (м, 1H), 2,54-2,49 (м, 1H).

(R)-трет-Бутил метил((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамат

В герметично закрытую пробирку с раствором оксазола (203 мг, 2,94 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют н-бутиллитий (225 мг, 3,52 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C, полученный раствор обрабатывают хлоридом цинка (801 мг, 5,88 ммоль) и нагревают до кт. (R)-трет-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (700 мг, 1,96 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (452 мг, 392 мкмоль) добавляют к реакционной смеси. Герметично закрытую пробирку облучают в микроволновой печи на Biotage Smith Synthesis при 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отслеживают ЖХМС. После концентрации полученную смесь очищают ВЭЖХ с нормальной фазой с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (90%) и EtOAc (10%) с получением (R)-трет-бутил метил((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (550 мг, 1,59 ммоль) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 245 [M-100+1]⁺.

(R)-N-Метил-1-(5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 104)

Смесь (R)-трет-бутил метил((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (530 мг, 1,53 ммоль) в HCl/ЭА (20 мл) перемешивают при кт в течение 2 ч. После концентрации остаток промывают ЭА (2×10 мл) с получением (R)-N-метил-1-(5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина (370 мг, 1,51 ммоль) в виде желтого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: OZ-H (250×4,6 мм 5 мкм); Подвижная фаза: н-Гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=70:30; Температура: 40°C; Время удержания=5,81 мин; Энантиомерная чистота: 100% эи. МС (ИЭР): m/z 245 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,11 (с, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 3H), 5,17-5,15 (м, 1H), 4,24-4,18 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,36-3,25 (м, 2H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,75 (с, 3H).

(R)-трет-Бутил (5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамат

В герметично закрытую пробирку с раствором оксазола (216 мг, 3,14 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют н-бутиллитий (242 мг, 3,78 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C полученный раствор обрабатывают хлоридом цинка (858 мг, 6,30 ммоль) и нагревают до кт. (R)-трет-бутил((5-бромизохроман-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (1,0 г, 2,10 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (2,42 г, 2,10 ммоль) добавляют к реакционной смеси.

Герметично закрытую пробирку облучают в микроволновой печи на Biotage Smith Synthesis при 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отслеживают ЖХМС. После концентрации полученную смесь очищают ВЭЖХ с нормальной фазой с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (90%) и EtOAc (10%) с получением (R)-*трет*-бутил((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (540 мг, выход: 56%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 483 $[M+Na]^+$.

(R)-(5-(Оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 106)

К раствору (R)-*трет*-бутил ((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (540 мг, 1,17 ммоль) в ЭА (5 мл) добавляют 4N HCl/ЭА (10 мл) при кт. Затем смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. После концентрации остаток промывают ЭА (2×10 мл) с получением желаемого продукта (300 мг, выход: 85%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 231 $[M+H]^+$. К раствору (R)-(5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина (300 мг, 1,30 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют ди-трет-бутилкарбонат (567 мг, 2,60 ммоль) и 2М раствор NaOH в H₂O (1,3 мл) при кт. Затем смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. Воду (10 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют и водную фазу экстрагируют ДХМ (2×15 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают ВЭЖХ с нормальной фазой с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (80%) и EtOAc (20%) с получением (R)-*трет*-бутил ((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (200 мг, 605 мкмоль) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 353 $[M+Na]^+$. К раствору (R)-*трет*-бутил ((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (200 мг, 605 мкмоль) в EtOAc (5 мл) добавляют HCl/ЭА (4М, 5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 4 ч. После завершения растворитель удаляют и остаток промывают EtOAc (2×10 мл) с получением гидрохлорида желаемого соединения (200 мг, выход: 77%) в виде желтоватого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: Колонка: Enantiopak AD (4,6×100 мм, 5 мкм); Соразтворитель: MeOH (0,2% метанольный аммиак); Темп.=39,6°C; Скорость потока CO₂=3 мл/мин; Скорость потока соразтворителя: 1; Соразтворитель %: 25; Общий поток: 4; Время удержания=1,54 мин; Энантиомерная чистота: 99% эи. МС (ИЭР): m/z 231 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,18-8,15 (м, 1H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,54-7,47 (м, 3H), 5,15 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,88-3,83 (м, 1H), 3,61-3,58 (м, 1H), 3,38-3,26 (м, 2H), 3,21-3,17 (м, 1H).

(S)-трет-Бутил (5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамат

В герметично закрытую пробирку с раствором оксазола (261 мг, 3,79 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют н-бутиллитий (291 мг, 4,55 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C, полученный раствор обрабатывают хлоридом цинка (1,03 г, 7,58

ммоль) и нагревают до кт. (S)-*трет*-бутил((5-бромизохроман-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамат (1,2 г, 2,53 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (583 мг, 505 мкмоль) добавляют в реакционную смесь. Герметично закрытую пробирку облучают в микроволновой печи на Biotage Smith Synthesis при 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отслеживают ЖХМС. После концентрации полученную смесь очищают ВЭЖХ с нормальной фазой с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (90%) и EtOAc (10%) с получением (S)-*трет*-бутил((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (700 мг, выход: 58%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 483 $[M+Na]^+$.

(S)-(5-(Оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина гидрохлорид (Соединение 107)

К раствору (S)-*трет*-бутил ((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)карбамата (680 мг, 1,47 ммоль) в ЭА (5 мл) добавляют HCl/ЭА (10 мл) при кт. Затем смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. После концентрации остаток промывают ЭА (2×10 мл). Полученное твердое вещество растворяют в H₂O (20 мл) и доводят до pH=10 2N раствором NaOH. Смесь экстрагируют ДХМ (10×20 мл). Объединенные органические фракции сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением желаемого продукта в виде желтого масла (280 мг, выход: 80%). МС (ИЭР): m/z 231 $[M+H]^+$. К раствору (S)-(5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метанамина (280 мг, 1,21 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют 2N раствор NaOH (1,21 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (528 мг, 2,42 ммоль) при кт. Затем смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. Воду (10 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную двухфазную смесь переносят в делительную воронку. Слои разделяют, и водную фазу экстрагируют ДХМ (2×15 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученную смесь очищают ВЭЖХ с нормальной фазой с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (80%) и EtOAc (20%) с получением (S)-*трет*-бутил ((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (250 мг, выход: 63%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): m/z 353 $[M+Na]^+$. К раствору (S)-*трет*-бутил ((5-(оксазол-2-ил)изохроман-1-ил)метил)карбамата (250 мг, 756 мкмоль) в EtOAc (5 мл) добавляют HCl/ЭА (4M, 5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 4 ч. После завершения растворитель удаляют, и остаток промывают EtOAc (2×10 мл) с получением гидрохлорида желаемого соединения (160 мг, выход: 70%) в виде желтоватого твердого вещества. Хиральная ВЭЖХ: Колонка: АУ-Н (4,6×100 мм, 5 мкм); Соразтворитель: MeOH (0,2% метанольный аммиак); Темп.=40°C; Скорость потока CO₂=3,6 мл/мин; Скорость потока соразтворителя: 0,4; Соразтворитель %: 10; Общий поток: 4; Время удержания=4,24 мин; Энантиомерная чистота: 100% эи. МС (ИЭР): m/z 231 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,19-8,15 (м, 1H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,54-7,48 (м, 3H), 5,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,61-3,58 (м,

1H), 3,38-3,25 (м, 2H), 3,21-3,16 (м, 1H).

(R)-(6-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина дигидрохлорид (Соединение 198)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 23, заменяя 4-бром-2-метилпиридином 2-бромпиридин. Белое твердое вещество (310 мг, выход=88%). (ИЭР): m/z 269 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,77 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,84 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 3H), 5,05 (дд, $J=2,8/10,4$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,61-3,49 (м, 2H), 3,04-2,98 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,90-1,85 (м, 2H).

(S)-(6-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина дигидрохлорид (Соединение 199)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 23, заменяя 4-бром-2-метилпиридином 2-бромпиридин. Белое твердое вещество (270 мг, выход=94%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,77 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,84 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 3H), 5,05 (дд, $J=2,8/10,4$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,61-3,49 (м, 2H), 3,04-2,98 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,90-1,85 (м, 2H). (ИЭР): m/z 269 $[M+H]^+$

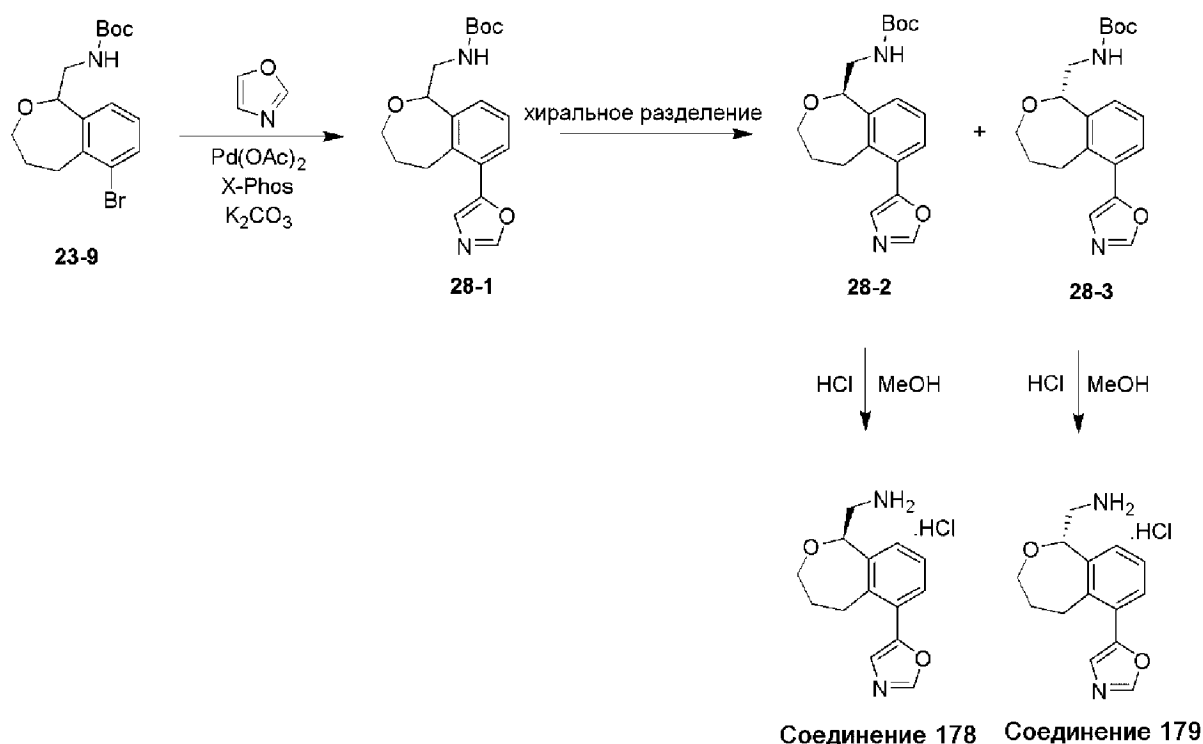
(R)-N-метил-1-(6-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина дигидрохлорид (Соединение 196)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 23, заменяя 4-бром-2-метилпиридином 2-бромпиридин. Белое твердое вещество. (208 мг, выход=78%). МС(ИЭР): m/z 245 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,86-8,81 (м, 1H), 7,53-7,51 (м, 2H), 7,40-7,32 (м, 2H), 5,07-5,04 (м, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,59-3,45 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,09-3,04 (м, 1H), 1,92-1,88 (м, 2H). Хиральная ВЭЖХ: колонка: АУ-Н 100×4,6 мм 5 мкм; Сорастворитель: EtOH (1% метанольный аммиак); Скорость потока CO_2 : 3,6; Скорость потока сорастворителя: 0,4; Сорастворитель %: 10; Температура колонки: 40°C; Время удержания=10,43 мин; Энантиомерная чистота: 100% эи.

(S)-N-метил-1-(6-(2-метилпиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метанамина дигидрохлорид (Соединение 197)

Указанное в заголовке соединение получают с применением методики, описанной на Схеме 23, заменяя 4-бром-2-метилпиридином 2-бромпиридин. Белое твердое вещество (201 мг, выход=75,0%). МС(ИЭР): m/z 245 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,81-8,62 (м, 1H), 7,52-7,31 (м, 4 H), 5,06-5,04 (м, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,59-3,45 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,09-3,04 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 2H). Хиральная ВЭЖХ: колонка: АУ-Н 100×4,6 мм 5 мкм; Сорастворитель: EtOH (1% метанольный аммиак); Скорость потока CO_2 : 3,6; Скорость потока сорастворителя: 0,4; Сорастворитель %: 10; Температура колонки: 40°C; Время удержания=8,14 мин; Энантиомерная чистота: 96% эи.

Схема 28



***трет*-Бутил N-{[6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамат (28-1)**

К раствору *трет*-бутил N-[(6-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил)метил]карбамата (6,0 г, 16,9 ммоль) в ДМА (60 мл) добавляют 1,3-оксазол (1,75 г, 25,4 ммоль), K₂CO₃ (7,0 г, 50,7 ммоль) и Pd(OAc)₂ (759 мг, 3,38 ммоль), X-Phos (3,21 г, 6,76 ммоль) под N₂. Смесь перемешивают при 120°C в течение 5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры. Воду (200 мл) добавляют в реакционный сосуд и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×120 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке (ПЭ/ЭА=3/1) с получением *трет*-бутил N-{[6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамата (3,4 г, 9,88 ммоль) в виде желтого масла (выход: 58%). МС(ИЭР) m/z: 245 [M-Boc]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (с, 1H), 7,39-7,37 (м, 1H), 7,25-7,24 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 5,06 (шс, 1H), 4,77-4,74 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 4,15-4,10 (м, 2H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 2,97-2,90 (м, 1H), 1,93-1,76 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Получение (R)-*трет*-бутил (6-(оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамата (28-2) и (S)-*трет*-бутил (6-(оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамата (28-3)

трет-Бутил N-{[6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамат (3,2 г, 9,29 ммоль) хирально разделяют с применением колонки: RRWHELK 20×250 мм, 10 мкм (Daicel) и подвижной фазы: CO₂/ИПС (0,2% метанольный аммиак)=70/30 с получением (R)-*трет*-бутил (6-(оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамата (1,3 г) в виде желтого масла. Хиральная ВЭЖХ: колонка: (R, R)-Whelk-O1 4,6×100 мм 5 мкм; Соразтворитель: ИПС (0,1% ДЭА);

Скорость потока CO₂: 2,8; Скорость потока сорастворителя: 1,2; Сорастворитель %: 30; Температура колонки: 40°C; Время удержания=1,2 мин; Энантиомерная чистота: 99% эи; и (S)-*трет*-бутил (6-(оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамата (1,3 г) в виде желтого масла. Хиральная колонка: (R, R)-Whelk-O1 4,6×100 мм 5 мкм; Сорастворитель: ИПС (0,1% ДЭА); Скорость потока CO₂: 2,8; Скорость потока сорастворителя: 1,2; Сорастворитель %: 30; Температура колонки: 40°C; Время удержания=1,46 мин; Энантиомерная чистота: 96% эи.

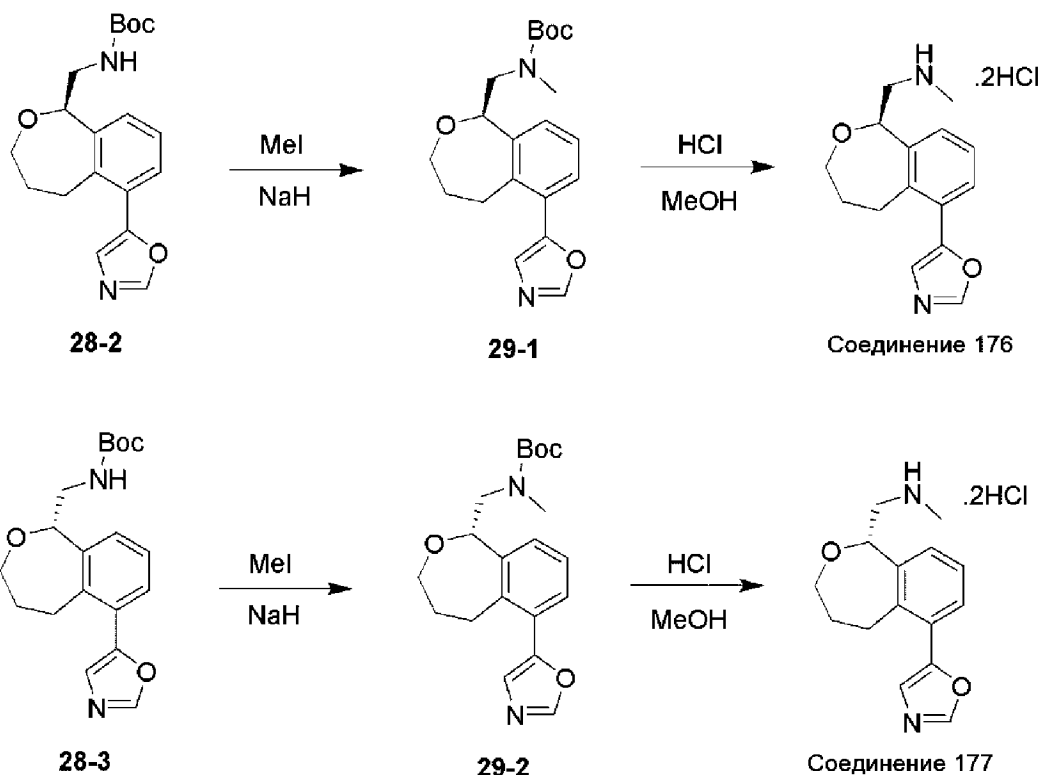
Получение 1-[(1R)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метанамина (HCl соль) (Соединение 178)

Раствор *трет*-Бутил N-{[(1R)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамата (330 мг, 958 мкмоль) в 3 М HCl/MeOH (15 мл) перемешивают при кт в течение 3 ч. Смесь концентрируют в вакууме, и остаток добавляют ЭА/MeOH (5/1) (8 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем фильтруют. Твердое вещество собирают и сушат в вакууме с получением 1-[(1R)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метанамина (HCl соль) (208 мг, 740 мкмоль) в виде белого твердого вещества. (Выход=78%). МС(ИЭР): m/z 245 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,86-8,81 (м, 1H), 7,53-7,51 (м, 2H), 7,40-7,32 (м, 2H), 5,07-5,04 (м, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,59-3,45 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,09-3,04 (м, 1H), 1,92-1,88 (м, 2H). Хиральная ВЭЖХ: колонка: АУ-Н 100×4,6 мм 5 мкм; Сорастворитель: EtOH (1% метанольный аммиак); Скорость потока CO₂: 3,6; Скорость потока сорастворителя: 0,4; Сорастворитель %: 10; Температура колонки: 40°C; Время удержания=10,43 мин; Энантиомерная чистота: 100% эи.

Получение 1-[(1S)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метанамина (HCl соль) (Соединение 179)

Раствор *трет*-Бутил N-{[(1S)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамата (330 мг, 958 мкмоль) в 3 М HCl/MeOH (15 мл) перемешивают при кт в течение 3 ч. Смесь концентрируют в вакууме и остаток добавляют ЭА/MeOH (5/1) (8 мл). Полученную смесь перемешивают при кт в течение 10 мин, затем фильтруют. Твердое вещество собирают и сушат в вакууме с получением 1-[(1S)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метанамина (201 мг, 715 мкмоль) в виде белого твердого вещества (выход: 75,0%). МС(ИЭР): m/z 245 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,81-8,62 (м, 1H), 7,52-7,31 (м, 4H), 5,06-5,04 (м, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,59-3,45 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,09-3,04 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 2H). Хиральная ВЭЖХ: колонка: АУ-Н 100×4,6 мм 5 мкм; Сорастворитель: EtOH (1% метанольный аммиак); Скорость потока CO₂: 3,6; Скорость потока сорастворителя: 0,4; Сорастворитель %: 10; Температура колонки: 40°C; Время удержания=8,14 мин; Энантиомерная чистота: 96% эи.

Схема 29



Получение *трет*-бутил N-метил-N-[(1R)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамата (29-1)

К раствору *трет*-бутил N-[(1R)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамата (900 мг, 2,61 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавляют гидрид натрия (311 мг, 7,83 ммоль) и йодметан (1,84 г, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Воду (30 мл) медленно добавляют в реакционный сосуд и смесь экстрагируют Et₂O (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке (ПЭ/ЭА=4/1) с получением *трет*-бутил N-метил-N-[(1R)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамата (750 мг, 2,09 ммоль) в виде желтого масла (выход=80%). МС (ИЭР): m/z 259 [M-Boc]⁺.

Получение *трет*-бутил N-метил-N-[(1S)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамата (29-2)

К раствору *трет*-бутил N-[(1S)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамата (900 мг, 2,61 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавляют гидрид натрия (311 мг, 7,83 ммоль) и йодметан (1,11 г, 7,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Воду (30 мл) медленно добавляют в реакционный сосуд и смесь экстрагируют Et₂O (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке (ПЭ/ЭА=4/1) с получением *трет*-бутил N-метил-N-[(1S)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамата (700 мг, 1,95 ммоль) в виде желтого масла (выход: 75%). МС (ИЭР):

m/z 259 $[M-Boc]^+$.

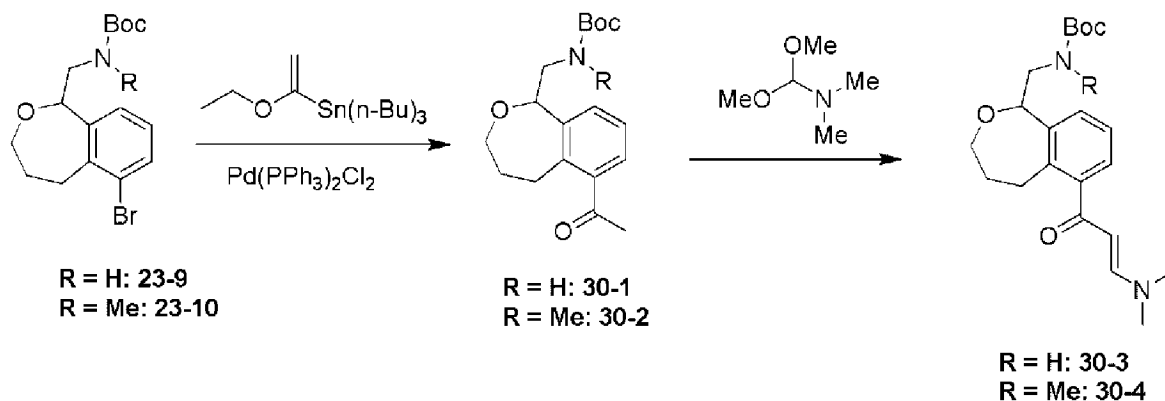
Получение метил({[(1R)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил})амин (HCl соль) (Соединение 176)

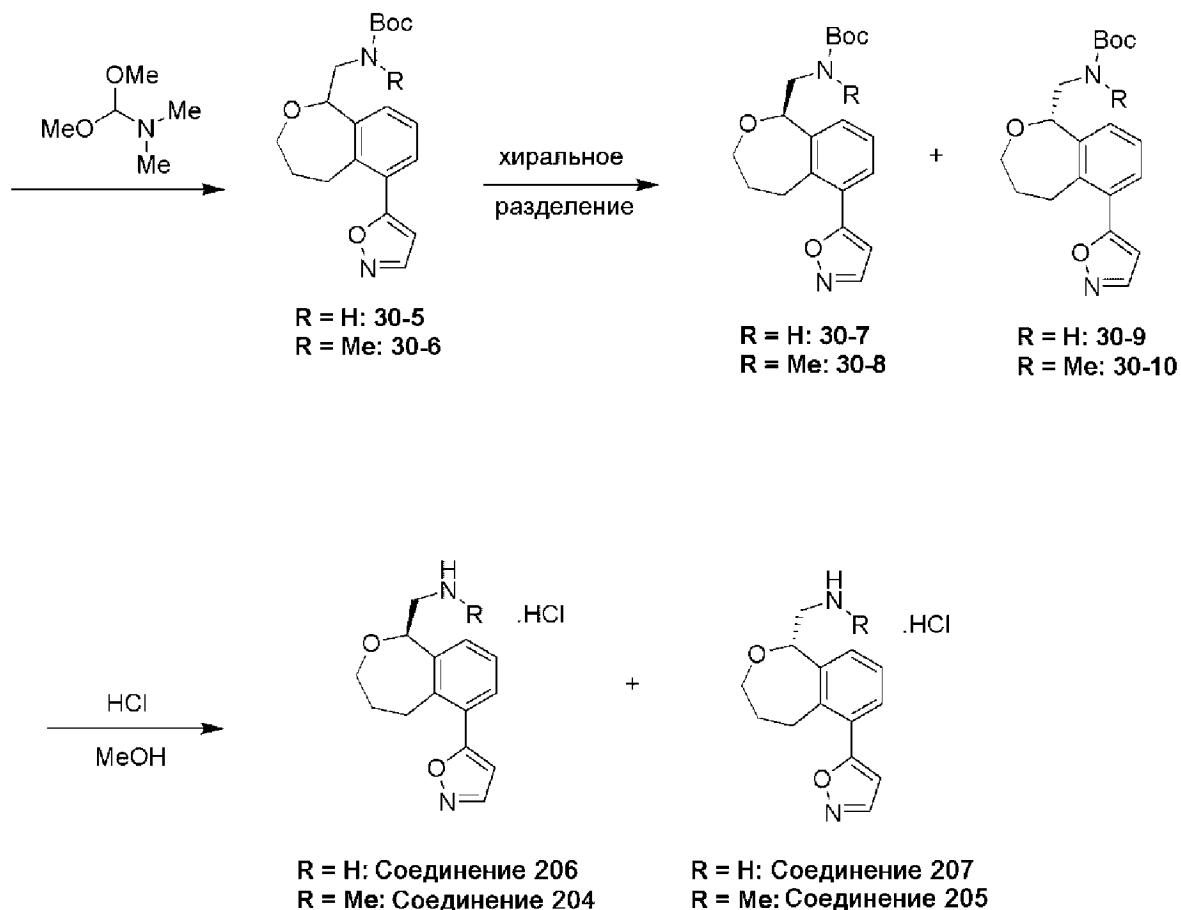
Раствор *трет*-бутил N-метил-N-{{[(1R)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамата (750 мг, 2,09 ммоль) в 3 М HCl/MeOH (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют в вакууме. Остаток добавляют в ЭА (10 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 10 мин, затем фильтруют. Твердое вещество собирают и сушат в вакууме с получением метил({[(1R)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил})амин (HCl соль) (592 мг, 2,00 ммоль) в виде белого твердого вещества (выход: 96,1%). МС(ИЭР): m/z 259 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,54-8,51 (м, 1H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 3H), 5,15-5,12 (м, 1H), 4,34-4,29 (м, 1H), 4,03-3,96 (м, 1H), 3,64-3,59 (м, 2H), 3,31-3,25 (м, 1H), 3,10-3,03 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 1,90-1,87 (м, 2H). Хиральная ВЭЖХ: колонка: АУ-Н 100×4,6 мм 5 мкм; Соразтворитель: EtOH (1% метанольный аммиак); Скорость потока CO_2 : 3,6; Скорость потока соразтворителя: 0,4; Соразтворитель %: 10; Температура колонки: 40°C; Время удержания=4,98 мин; Энантиомерная чистота: 99% эи.

Получение rel-метил({[(1S)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил})амин (HCl соль) (Соединение 177)

Раствор *трет*-бутил N-метил-N-{{[(1S)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил}карбамата (700 мг, 1,95 ммоль) в 3 М HCl/MeOH (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют в вакууме. Остаток добавляют в ЭА (10 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 10 мин, затем фильтруют. Твердое вещество собирают и сушат в вакууме с получением метил({[(1S)-6-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил})амин (HCl соль) (550 мг, 1,86 ммоль) в виде белого твердого вещества (выход=96%). МС(ИЭР): m/z 259 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,58-8,56 (м, 1H), 7,52-7,32 (м, 4 H), 5,15-5,13 (м, 1H), 4,34-4,31 (м, 1H), 4,01-3,99 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 2H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,09-2,87 (м, 4H), 1,90-1,89 (м, 2H). Хиральная ВЭЖХ: колонка: АУ-Н 100×4,6 мм 5 мкм; Соразтворитель: EtOH (1% метанольный аммиак); Скорость потока CO_2 : 3,6; Скорость потока соразтворителя: 0,4; Соразтворитель %: 10; Температура колонки: 40,1°C; Время удержания=3,48 мин; Энантиомерная чистота: 99% эи.

Схема 30





Получение N-[(6-ацетил-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил)метил]карбамата (30-1)

К раствору *трет*-бутил N-[(6-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил)метил]карбамата (6,0 г, 16,8 ммоль) в 1,4-диксоне (70 мл) добавляют трибутил(1-этоксипропил)станнан (9,10 г, 25,2 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,35 г, 3,36 ммоль) под N_2 . Смесь перемешивают при 90°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до кт, добавляют 1М HCl (водн.) (50,0 мл, 50,0 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем NaHCO_3 (насыщ. водн.) добавляют для доведения pH до 8. Смесь экстрагируют ЭА (3×50 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке (ПЭ/ЭА=4/1) с получением *трет*-бутил N-[(6-ацетил-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил)метил]карбамата (1,80 г, 5,63 ммоль) в виде желтого масла (выход=34%). МС(ИЭР): m/z 220 $[\text{M}-\text{Boc}]^+$.

Получение *трет*-бутил N-[(6-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил)метил]карбамата (30-3)

Раствор *трет*-бутил N-[(6-ацетил-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил)метил]карбамата (1,8 г, 5,63 ммоль) в ДМФ-ДМА (30 мл) перемешивают при 110°C в течение 24 ч. Смесь концентрируют досуха с получением неочищенного *трет*-бутил N-[(6-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил)метил]карбамата (2,5 г) в виде коричневого масла. МС(ИЭР): m/z 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение *трет*-бутил N-[(6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-

бензоксепин-1-ил]метил}карбамата (30-5)

К раствору неочищенного *трет*-бутил N-({6-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил}метил)карбамата (2,5 г) в EtOH (30 мл) добавляют NH₂OH HCl (578 мг, 8,39 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 85°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 ч. После охлаждения насыщенный водн. NaHCO₃ (20 мл) добавляют в реакционный сосуд, и полученную смесь концентрируют в вакууме для удаления EtOH. Остаток экстрагируют ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке (ПЭ/ЭА=3/1) с получением *трет*-бутил N-{{6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил}метил}карбамата (1,40 г, 4,06 ммоль) в виде желтого масла (выход=73%, 2 стадии). МС(ИЭР): m/z 245 [M-Вос]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,33 (с, 1H), 7,40-7,38 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 2H), 6,32 (с, 1H), 5,07 (шс, 1H), 4,77-4,75 (м, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 3,89-3,84 (м, 2H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 1H), 2,94-2,89 (м, 1H), 1,93-1,77 (м, 2H), 1,47 (с, 9 H).

Получение (R)-трет-бутил (6-(изоксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамата (30-7) и (S)-трет-бутил (6-(изоксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамата (30-9)

Трет-бутил N-{{6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил}метил}карбамат (1,4 г, 4,06 ммоль) разделяют на хиральной колонке: OD 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), подвижная фаза: CO₂/МЕОН (0,2% метанольный аммиак)=80/20 с получением (R)-*трет*-бутил (6-(изоксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамата (550 мг) в виде желтого масла. Хиральная ВЭЖХ: колонка: EnantioPak OD 4,6×100 мм 5 мкм; Соразтворитель: МеОН (0,2% метанольный аммиак); Скорость потока CO₂: 3,6; Скорость потока соразтворителя: 0,4; Соразтворитель %: 10; Температура колонки: 40°C; Время удержания=1,51 мин; Энантиомерная чистота: 100% эи; и (S)-*трет*-бутил (6-(изоксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамата (550 мг) в виде желтого масла. Хиральная ВЭЖХ: колонка: EnantioPak OD 4,6×100 мм 5 мкм; Соразтворитель: МеОН (0,2% метанольный аммиак); Скорость потока CO₂: 3,6; Скорость потока соразтворителя: 0,4; Соразтворитель %: 10; Температура колонки: 40,1°C; Время удержания=2,38 мин; Энантиомерная чистота: 98% эи.

Получение 1-[(1R)-6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метанамина (HCl соль) (Соединение 206)

Раствор (R)-*трет*-бутил (6-(изоксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамата (550 мг, 1,59 ммоль) в 3 М HCl/МеОН (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрируют в вакууме. ЭА (8 мл) добавляют к остатку, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь фильтруют. Твердое вещество собирают и сушат в вакууме с получением 1-[(1R)-6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метанамина (HCl соль) (368 мг, 1,31 ммоль) в виде белого твердого вещества (выход=82%). МС(ИЭР): m/z 245

[M+H]⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 6,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,05-5,02 (м, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,26-3,20 (м, 1H), 3,06-2,99 (м, 1H), 1,92-1,86 (м, 2H). Хиральная ВЭЖХ: колонка: АУ-Н 100×4,6 мм 5 мкм; Соразтворитель: EtOH (1% метанольный аммиак); Скорость потока CO₂: 3,2; Скорость потока соразтворителя: 0,8; Соразтворитель %: 20; Температура колонки: 40°C; Время удержания=4,4 мин; Энантиомерная чистота: 100% эн.

Получение 1-[(1S)-6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метанамина (HCl соль) (Соединение 207)

Раствор (S)-*трет*-бутил (6-(изоксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метилкарбамата (550 мг, 1,59 ммоль) в 3 М HCl/MeOH (30 мл) перемешивают при кт в течение 2 ч. Смесь концентрируют в вакууме. ЭА (8 мл) добавляют к остатку, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь фильтруют. Твердое вещество собирают и сушат в вакууме с получением 1-[(1S)-6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метанамина (HCl соль) (283 мг, 1,00 ммоль) в виде белого твердого вещества (выход=63%). МС(ИЭР): m/z 245 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 6,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,05-5,02 (м, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,26-3,20 (м, 1H), 3,06-2,99 (м, 1H), 1,92-1,86 (м, 2H). Хиральная ВЭЖХ: колонка: АУ-Н 100×4,6 мм 5 мкм; Соразтворитель: EtOH (1% метанольный аммиак); Скорость потока CO₂: 3,2; Скорость потока соразтворителя: 0,8; Соразтворитель %: 20; Температура колонки: 40°C; Время удержания=2,66 мин; Энантиомерная чистота: 100% эн.

Получение трет-бутил (6-ацетил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил(метил)карбамата (30-2)

К раствору *трет*-бутил N-[(6-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил)метил]-N-метилкарбамата (4,1 г, 11,1 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляют трибутил(1-этоксизетил)станнан (6,05 г, 16,7 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,56 г, 2,22 ммоль) под N₂. Смесь перемешивают при 90°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до кт, добавляют 1М HCl (водн.) (33,3 мл, 33,3 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем NaHCO₃ (насыщ. водн.) добавляют для доведения pH до 8. Смесь экстрагируют ЭА (3×40 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке (PE/ЭА=4/1) с получением *трет*-бутил (6-ацетил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил(метил)карбамата (2,2 г, 6,61 ммоль) в виде желтого масла (выход: 59,4%). МС(ИЭР): m/z 234 [M-Boc]⁺.

Получение N-({6-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил}метил)-N-метилкарбамата (30-4)

Раствор *трет*-бутил (6-ацетил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил(метил)карбамата (1,97 г, 5,92 ммоль) в ДМФ-ДМА (20 мл) перемешивают при 110°C в течение 24 ч. Смесь концентрируют досуха с получением неочищенного *трет*-

бутил N-({6-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил}метил)-N-метилкарбамата (2,5 г) в виде коричневого масла. МС(ИЭР): m/z 389 $[M+H]^+$.

Получение *трет*-бутил N-метил-N-{{6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил}метил}карбамата (30-6)

К раствору неочищенного *трет*-бутил N-({6-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил}метил)-N-метилкарбамата (2,5 г) в EtOH (30 мл) добавляют $NH_2OH \cdot HCl$ (612 мг, 8,87 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 85°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 ч. Затем смесь охлаждают до кт, насыщенный водн. $NaHCO_3$ (15 мл) добавляют в реакционный сосуд и полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток экстрагируют ДХМ (3×15 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают флэш-хроматографией на колонке (РЕ/ЭА=4/1) с получением *трет*-бутил N-метил-N-{{6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил}метил}карбамата (1,80 г, 5,02 ммоль) в виде желтого масла (выход=85%). МС(ИЭР): m/z 259 $[M-Boc]^+$.

Получение (R)-трет-бутил (6-(изоксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил(метил)карбамата (30-8) и (S)-трет-бутил (6-(изоксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил(метил)карбамата (30-10)

Трет-бутил N-метил-N-{{6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил}метил}карбамат (1,8 г, 5,02 ммоль) разделяют на хиральной колонке: OD 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), подвижная фаза: CO_2 /МЕОН (0,2% метанольный аммиак)=80/20 с получением (R)-*трет*-бутил (6-(изоксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил(метил)карбамата (700 мг) в виде желтого масла. Хиральная ВЭЖХ: колонка: EnantioPak OD 4,6×100 мм 5 мкм; Сорастворитель: МеОН (0,2% метанольный аммиак); Скорость потока CO_2 : 3,6; Скорость потока сорастворителя: 0,4; Сорастворитель %: 10; Температура колонки: 39,9°C; Время удержания=1,12 мин; Энантиомерная чистота: 99% эи; и (S)-*трет*-бутил (6-(изоксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил(метил)карбамата (700 мг) в виде желтого масла. Хиральная ВЭЖХ: колонка: EnantioPak OD 4,6×100 мм 5 мкм; Сорастворитель: МеОН (0,2% метанольный аммиак); Скорость потока CO_2 : 3,6; Скорость потока сорастворителя: 0,4; Сорастворитель %: 10; Температура колонки: 40°C; Время удержания=1,63 мин; Энантиомерная чистота: 99% эи.

Получение метил({[(1R)-6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил})амин (HCl соль) (Соединение 200)

Раствор (R)-*трет*-бутил (6-(изоксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил(метил)карбамата (700 мг, 1,95 ммоль) в 3 М HCl/МеОН (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют в вакууме. Остаток добавляют ЭА (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем фильтруют. Твердое вещество собирают и сушат в вакууме с получением метил({[(1R)-6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил})амин

(HCl соль) (443 мг, 1,50 ммоль) в виде белого твердого вещества (выход=77%). МС(ИЭР): m/z 259 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,50 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,40-7,34 (м, 2H), 6,56 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,16-5,13 (м, 1H), 4,34-4,29 (м, 1H), 4,03-3,96 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 1H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 1,92-1,86 (м, 2H). Хиральная ВЭЖХ: колонка: OD-H ($4,6 \times 100 \times 5$ мкм); Сорастворитель: MeOH (0,2% метанольный аммиак); Скорость потока CO_2 : 3,4; Скорость потока сорастворителя: 0,6; Сорастворитель %: 15; Температура колонки: 40,3°C; Время удержания=1,81 мин; Энантиомерная чистота: 97% эи.

Получение метил([[(1S)-6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил])амин (HCl соль) (Соединение 201)

Раствор (S)-*трет*-бутил (6-(изоксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)метил(метил)карбамата (700 мг, 1,95 ммоль) в 3 М HCl/MeOH (30 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют в вакууме. Остаток добавляют ЭА (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем фильтруют. Твердое вещество собирают и сушат в вакууме с получением метил([[(1S)-6-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]метил])амин (HCl соль) (400 мг, 1,35 ммоль) в виде белого твердого вещества. МС(ИЭР): m/z 259 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,50 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,40-7,34 (м, 2H), 6,56 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,16-5,13 (м, 1H), 4,34-4,29 (м, 1H), 4,03-3,96 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 1H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 1,92-1,86 (м, 2H). Хиральная ВЭЖХ: колонка: OD-H ($4,6 \times 100 \times 5$ мкм); Сорастворитель: MeOH (0,2% метанольный аммиак); Скорость потока CO_2 : 3,4; Скорость потока сорастворителя: 0,6; Сорастворитель %: 15; Температура колонки: 37°C; Время удержания=3,56 мин; Энантиомерная чистота: 99% эи.

Соединения 132-147 могут быть получены с применением методики, описанной на Схеме 12, заменяя подходящей арилбороновой кислотой пиридин-3-бороновую кислоту. Соединения 152-155, 160-163, 172-175 могут быть получены с применением методики, описанной на Схеме 23, заменяя подходящим гетероарилбромидом 2-бромпиридин. Соединения 190-193 могут быть получены по методике, показанной на Схеме 26, заменяя 1,3,4-триазолом пиразол. Соединения 194 и 195 могут быть получены с применением методики, описанной на Схеме 7, заменяя пиридин-4-бороновой кислотой пиридин-3-бороновую кислоту и заменяя N, N-диметил-2,2-диметоксиэтанамином 2,2-диметоксиэтанамин.

Биологические тесты

Тест максимального электрошока (ТМЭ) у мышей

Тест максимального электрошока (ТМЭ) у мышей является моделью генерализованных тонико-клонических припадков и является показателем способности соединения предотвращать распространение приступа, когда все нейронные цепи в мозге являются максимально активными. Эти приступы в высокой степени воспроизводимы и электрофизиологически соответствуют приступам у человека. Для всех тестов ТМЭ 60 Гц

переменного тока (50 мА у мышей и 150 мА у крыс) подают в течение 0,2 сек через роговичные электроды, которые заполнены раствором электролита, содержащим анестезирующий агент (0,5% тетракаин HCl). Животное считается “защищенным” от вызванных ТМЭ приступов при отмене компонента тонуса разгибателя задней конечности при припадке. Начальный скрининг противосудорожного действия в ТМЭ проводят для N=4 самцов CF-1 мышей/дозу/момент времени. Дозы и моменты времени по умолчанию составляют 3 и 30 мг/кг в 0,25 и 0,5 ч после введения. Количественный анализ ED₅₀ проводят в момент пикового действия (МПД). Для определения МПД группы из N=4 мышей обрабатывают исследуемым соединением в 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 и 4,0 ч до проведения ТМЭ или на основе моментов времени из предыдущих исследований. Для количественного анализа ED₅₀, группы из N=8 мышей тестируют с разными дозами исследуемого соединения до тех пор, пока, по крайней мере, не будут четко установлены две точки между пределами 100% защиты или токсичности и 0% защиты (т.е., по крайней мере, 4 тестируемые дозы). Данные для каждого состояния представляют как N/F, где N=количество защищенных животных и F=количество тестированных животных. ED₅₀, 95% доверительный интервал, наклон кривой регрессии и С.О.С. наклона рассчитывают с применением анализа Probit. Тестирование на крысах проводят изначально с N=4 самцами крыс Sprague-Dawley/дозу/момент времени. Доза и моменты времени по умолчанию составляют 30 мг/кг и 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 и 4,0 ч. Количественный анализ ED₅₀ проводят так же, как описано для мышей выше.

Количество защищенных животных		Группа
4/4		A
3/4		B
2/4		C
1/4		D
0/4		E
№ Соединения	Защита от приступа при 3 мг/кг	Защита от приступа при 30 мг/кг
8	B	B
12	D	C
16	D	B
17	B	A
18	D	B
19	B	B
34	B	A
36	C	C
38	B	A
39	E	C

40	C	C
44	E	A
47	E	B
67	E	A
69	B	A
71	B	C
73	E	B
77	C	C
81	D	3/3 тестируемых животных
85	D	C
89	E	C
91	D	A
95	C	A
96	B	2/2 тестируемых животных
103	E	D
119	D	C
121	B	A
123	E	B
131	D	A
149	C	A
168	D	A

6Гц Модель психомоторного приступа при парциальной эпилепсии

6 Гц 44 мА модель психомоторного приступа парциальной эпилепсии описана у М. Е. Barton, et al., *Epilepsy Research*, 47, (2001), pp 217-227 и является скринингом поведения мыши для резистентных к терапии лимбических приступов. В модели 6 Гц соединения, представленных здесь, отбирают по их способности блокировать психомоторные приступы, вызванные низкочастотным (6 Гц), длительным (3 сек) стимулированием, подаваемым через роговичные электроды. Эти приступы считаются моделью парциальных приступов, наблюдаемых у человека. При тестировании 6 Гц применяется подход, идентичный описанному для ТМЭ. Мышей подвергают току 44 мА (2 раза СС97: вызывающий судороги ток в 97% тестируемых мышей) в течение 3 сек, подаваемому через роговичные электроды для вызова психомоторного приступа. Обычно приступ характеризуется первоначальным мгновенным оглушением, сразу после которого возникает клонус челюсти, клонус передней конечности, подергивание вибрисс и хвост Штрауба, длящийся, по крайней мере, 1 секунду. Животные, не демонстрирующие такое поведение, считаются “защищенными”. Изначальный количественный скрининг

противосудорожной активности в модели приступов 6 Гц 44 мА проводят для N=4 самцов CF-1 мышей/дозу/момент времени. Дозы и моменты времени по умолчанию составляют 30, 100 и 300 мг/кг в 0,5 и 2 часа после введения. Дозы и/или моменты времени корректируют, если они поддерживаются данными других тестов. Количественный анализ ED50 проводят в момент пикового действия (МПД). Для определения МПД мышей обрабатывают исследуемым соединением за 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 и 4,0 часов до электростимуляции или на основе моментов времени из предшествующих исследований. Группы из N=8 мышей тестируют различными дозами исследуемого соединения по тех пока, пока, по крайней мере, не будут четко установлены две точки между пределами 100% защиты или токсичности и 0% защиты (т.е., по крайней мере, 4 тестируемые дозы). Данные для каждого состояния представляют как N/F, где N=количество защищенных животных и F=количество протестированных животных. ED50, 95% доверительный интервал, наклон кривой регрессии и С.О.С. наклона рассчитывают с применением анализа Probit. Данные, полученные в этой модели, соответствуют ТМЭ при идентификации анти-эпилептических свойств представленных здесь соединений.

Мышиная модель эпилепсии медиальной височной доли (ЭМВД)

Мышиная модель ЭМВД повторяет многие характеристики, наблюдаемые у людей с эпилепсией височной доли (ЭВД) и описана у Duveau, V., et al, CNS Neuroscience & Therapeutics **2016**, 22, 497-506. Мышей с ЭМВД характеризуют изначальным нейротоксическим событием, односторонней внутригиппокампальной инъекцией каиново́й кислоты (КК) в дорсальный гиппокамп, которая вызывает бессудорожный эпилептический статус, длящийся несколько часов. После этого изначального события следует латентная фаза. Через четыре недели после инъекции КК, спонтанные рецидивирующие гиппокампальные судорожные выбросы (ГСВ) регистрируются только в эпилептическом гиппокампе и остаются стабильными и стереотипизованными в течение всей жизни животного. Эти ГСВ возникают спонтанно около 30-60 раз в час, когда животное находится в состоянии тихого бодрствования, обычно длятся 15-20 секунд и связаны с поведенческим угнетением и/или умеренными моторными автоматиями.

Взрослым самцам C57/Bl6 мышей стереотактически вводят каинат (1 нмоль в 50 нл) и имплантируют 1 биполярный электрод в правый гиппокамп и затем позволяют восстановиться в течение четырех недель до оценки исследуемых соединений в протоколе скрининга. Применяя группы размером 15 мышей с ЭМВД на дозу исследуемого соединения, кривые доза соединения-реакция обычно оценивают в течение двух недель с применением протокола дозирования латинского квадрата. Цифровые ЭЭГ проводят для свободно движущихся животных в течение 60-180 минут перед введением соединения (референтный период). Вводят пробную инъекцию (наполнитель) и ЭЭГ записывают в течение 120 минут. После этого периода наблюдения все животные получают либо наполнитель, либо тестируемое соединение и ЭЭГ записывают в течение 4 часов после инъекции. Отмечают любое сопровождающее действие на поведение животного. Данные ЭЭГ представляют и анализируют как число RAW и длительность гиппокампальных

судорожных выбросов (ГСВ) в течение всего 6-часового периода для каждой мыши с ЭМВД. Анализ данных включает число и длительность ГСВ и представлен в 15-минутных интервалах.

Нейрофармакологическое исследование (SmartCube™)

Для демонстрации способности представленных соединений лечить неврологические и психиатрические заболевания и расстройства, типовые соединения оценивают с применением нейрофармакологического скрининга, описанного у S.L. Roberds et al., Front. Neurosci. 2011 Sep 9;5:103 (doi: 10.3389/fnins.2011.00103) ("Roberds"). Как описано в Roberds, поскольку психические заболевания обычно возникают в результате расстройств межклеточной коммуникации или схем, нетронутые системы полезны для выявления улучшений в конечных точках, связанных с заболеванием. Эти конечные точки, как правило, носят поведенческий характер и часто требуют человеческого наблюдения и интерпретации. Для облегчения тестирования нескольких соединений на поведенческие эффекты, связанные с психиатрическим заболеванием, PsychoGenics, Inc. (Tarrytown, NY, "PGI") разработал SmartCube™, автоматизированную систему, в которой поведение обработанных соединений мышью записано в цифровом видеоформате и проанализировано компьютерными алгоритмами. (D. Brunner et al., Drug Discov. Today 2002, 7:S107-S112). PGI Analytical Systems используют данные из SmartCube™ для сравнения поведенческих отличительных черт тестируемого соединения с базой данных поведенческих отличительных черт, полученных с применением большого количества разных ссылочных соединений. (Композиция базы данных, а также валидация способа более подробно описана в Roberds). Таким образом, нейрофармакологическое действие тестируемого соединения может быть предсказано сходством с основными классами соединений, таких как антипсихотические, анксиолитические и антидепрессанты.

Система SmartCube™ дает отличительные черты активности, показывающие вероятность того, что активность тестируемого соединения в вводимой дозе соответствует данному классу нейрофармакологических агентов. (См., например, Roberds, Figures 2 и 3). Тестируемое соединение одновременно сравнивают со множеством классов агентов; таким образом, отдельная вероятность создается для каждого измеренного поведенческого эффекта (*например*, анксиолитическая активность, обезболивающее действие и т.д.). В таблице ниже эти вероятности описаны для каждого поведенческого эффекта, измеренного следующим образом:

НГОК ≤	+	< 5%
5% ≤	++	< 25%
25% ≤	+++	< 50%
50% ≤	++++	

где НГОК означает нижнюю границу определяемых концентраций.

Представленные соединения растворяют в смеси Pharmasolve™ (N-метил-2-

пирролидон), полиэтиленгликоля и пропиленгликоля и вводят в.б. за 15 мин. до тестирования поведения. Для каждого соединения, инъекции делают в 3 разных дозах. Для каждого измерения поведенческого эффекта представляют результаты для наиболее эффективной дозы. В таблице ниже, DP: антидепрессант; AX: анксиолитик; SD: снотворное; PS: антипсихотический агент; MS: стабилизатор настроения; AD: СДВГ; CE: улучшитель познавательной способности; AG: анальгетик; UN: неописанная активность ЦНС.

Эффективность многих соединений в таблице также определяют в системе SmartCube™. Тестируемые соединения обычно исследуют в дозах 0,3, 1, 3, 10 и 30 мг на кг (мг/кг), хотя интервал дозирования повышают или снижают при необходимости с получением полной кривой доза-ответ. Минимальная эффективная доза (МЭД) соединения является мерой эффективности соединения. МЭД определяют как дозу (в мг/кг), имеющую общую активность 50% или более в SmartCube. Эффективность соединений показана в таблице ниже, где значения эффективности в мг/мл сгруппированы следующим образом:

Интервал МЭД (мг/кг)							Группа			
≤ 3 мг/кг							А			
$\geq 3-10$ мг/кг							В			
$\geq 10 - \leq 30$ мг/кг							С			
≥ 30 мг/кг							D			
№ соединения	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	ME D
1	++	++	+	++	+	+	++	+	++	C
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
3	++	++	+	++	++	+	++	++	++	B
4	++	++	+	+++	+	+	+	+	++	B
5	++++	++	+	++	+	+	+	++	+	B
6	+++	++	+	++	+	+	++	++	+	C
7	+++	++	+	+	+	++	+	+	+	C
8	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	A
9	++	++	+	++	+	+	+	++	+	C
10	++	+	+	+	+	+	+	+++	+	C
11	++++	+	+	+	+	+	+	++	+	C
12	++++	+	++	++	+	+	+	+	+	C
13	++++	+	+++	++	+	+	++	++	+	B
14	++++	++	+	+	+	+	+	++	++	B

15	+++	++	+	++	++	++	+	++	+	C
16	++++	++	+	+	+	+	++	+	+	A
17	++++	+	++	+	+	++	+	+	++	A
18	++++	+	+	+	+	+	+	+	+	C
19	++	++	+	+	+	+	++	++	+	D
20	++++	++	+	+	+	++	+	++	++++	A
21	++	++	+	+	+	+	++	++	+	C
22	++	++	+	+	+	+	++	++	+++	C
23	++++	++	+	+	+	++	+	++	+	C
24	+	++	+	+	+	+	+	+	++	D
25	++	++	++	++	++	+	+++	++	+	C
26	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
27	++	++	+	++	+	+	+	+	+	D
28	+++	++	+	++	+	++	++	++	++	B
29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
30	++++	++	+	+	+	++	++	++	+	B
31	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
33	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
34	++++	++	+	+	++	+	+	+	+	A
35	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
36	++++	+	+	+	+	++	++	+	+	A
37	+++	++	+	+	+	++	+	++	+	C
38	++++	+++	++	+	+	++	+	++	++	A
39	++++	++	++	+	+	++	+	+	+	A
40	++++	++	+	+	+	++	++	++++	+	A
41	++	++	++	+	+	+	++	+	++++	C
42	++	++	+	+	+	+	++	+++	++	C
43	++	++	+	+	+	+	+	+	+++	C
44	++++	++	+	+	+	+	+	++	+	A
45	++	++	+	+	+	+	+	++	+++	C
46	++	++	+	+	+	+	+	+	++++	C
47	++++	++	+	++	+	+	+	+	+	B
48	+	++	+++	++	+	+	++	+	+++	B

49	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	A
50	++	++	+	+	+	+	++	+	++++	B
51	++++	+	++	++	+	+	+	+	+	B
52	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	B
53	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
54	++++	+	+	+	+	+	++	+	+	B
55	+++	++	+	+	+	+	++	++	+	C
56	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
57	++	+	++	++	+	+	++	+	+++	C
58	+	++	+	+	+	+	+	+	++++	C
59	++++	++	+++	+	+	++	+	++	++	A
60	++++	++	+	+	+	+	+	++	+	B
61	++	++	+	+	+	+	+	+	++++	C
62	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
63	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
64	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	B
65	++++	+	++	++	+	++	++	+	++	B
66	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
67	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	A
68	++++	++	+	+	+	++	+	+	++	B
69	++++	++	++	+	+	+	+	+	+	A
70	++++	++	+	+	+	++	+	+	+++	B
71	++	++	++	+	+	+++	+	+	++++	A
72	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
73	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	B
74	++	+	+	+	+	+	+	+	+	D
75	++++	++	+	+	+	+	+	+	++	B
76	+	++	+	+	+	+	+	++	+	B
77	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	A
78	+	++	+	+	+	+	+	+	+	B
79	++	+	+	+	+	+	+	+	+	B
80	+	++	+	+	+	+	+	+	+	B
81	++++	++	+	+	+	++	+	+	+++	A
82	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C

83	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
84	++	++	+	+	+	++	++	+	++	B
85	++++	++	+	+	+	++	+	+	++	A
86	++	++	+	++	+	+	++	+	+++	B
87	++++	++++	+	+	+	++	+	+	+	A
88	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
89	++++	+++	+	++	+	++	+	++	++	A
90	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
91	++++	++	++	+	+	++++	+	+	+++	A
92	++	++	++	+	+	++	+	+	+++	A
93	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
94	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
95	++++	++	++	+	+	++++	+	+	++	A
96	++++	+++	++++	+	+	++	+	+	+	A
97	++	++	++++	++	+	+	+	++	++	A
98	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	A
99	+	++	++	+	+	+	++	++	+++	A
100	+	++	+	+	+	+	+	+	++++	B
101	++	++	+	+	+	++	+	+	++	B
102	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
103	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	A
104	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
105	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	B
106	++	+++	+	+	+	+	++	+	+	C
107	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	C
108	++	++	++	++	+	+	+	++	+++	C
109	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
110	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
111	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
112	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
113	++	++	+	+++	+	+	+	++	+++	B
114	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
115	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
116	++++	++	+	++	+	+	+	+	++	B

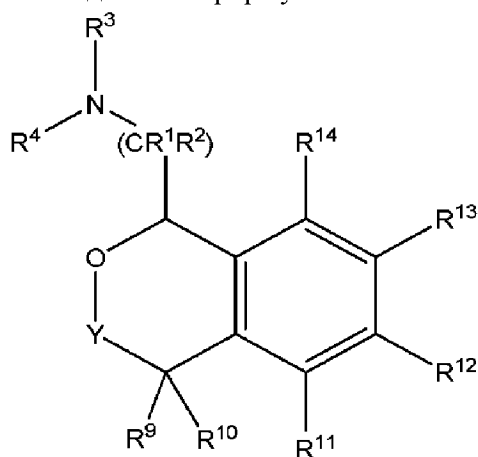
117	++	++	++	++	+	+	+	+	++	B
118	++	++	+++	+	+	+	+	++	++	C
119	++++	++	++	+	+	++	+	+	+	A
120	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
121	++++	++	++	+	+	++	+	+	+	A
122	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
123	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	A
124	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
125	++++	+	+	+	+	+	+	+	++++	A
126	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
127	++	+	+	+	+	+	+	+	+	C
128	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
129	++++	+	++	+	+	+	++	+	+	B
130	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
131	++++	++	+	+	+	+	+	+	++	A
148	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
149	++++	++	+	+	+	++	+	+	++	A
150	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
151	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	B
156	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
157	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
158	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
159	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
164	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
165	++	+	+	+	+	+	+	+	+	C
166	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
167	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
168	++++	++	++	+	+	++	+	+	++	A
169	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
170	++	++	++	+	+	+	+	+	+++	B
171	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
180	++	++	+	+	+	+	+	+	++++	B
181	++++	+	+	+	+	++	+	+	++	A
182	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C

183	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	В
184	+	++	+	+	+	+	+	+	+	С
185	++	++	+	+	+	+	+	+	+	С
186	+	++	+	+	+	+	+	+	+	С
187	++++	+	+	+	+	++	+	+	+	В
188	+	++	+	+	+	++	+	+	++++	С
189	++	++	+	+	+	++	+	+	++++	С

При рассмотрении может быть обнаружено, что дополнительные виды и роды, которые в настоящее время не исключены из формулы изобретения для фармацевтических композиций и химических соединителей, не являются патентоспособными для изобретателей в этой заявке. В этом случае последующее исключение видов и родов из притязаний заявителей следует рассматривать как артефакты патентного преследования и не отражающие концепцию изобретателей или описание их изобретения. Изобретение в аспекте композиции представляет собой все соединения формулы I, за исключением тех, которые находятся в общественном владении.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

Y выбирают из прямой связи, $-C(R^5R^6)-$ и $-C(R^5R^6)C(R^7R^8)-$;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбирают из H и алифатического (C_1 - C_8) углеводорода, где алифатический (C_1 - C_8) углеводород необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, (C_1 - C_6)алкокси, amino, (C_1 - C_6)алкиламино и ди(C_1 - C_6)алкиламино;

или, взятые вместе, R^1 и R^2 образуют (C_3 - C_6)циклоалкил;

R^5 и R^6 независимо выбирают из H, галогена, (C_1 - C_6)алкила и (C_1 - C_6)галоалкила;

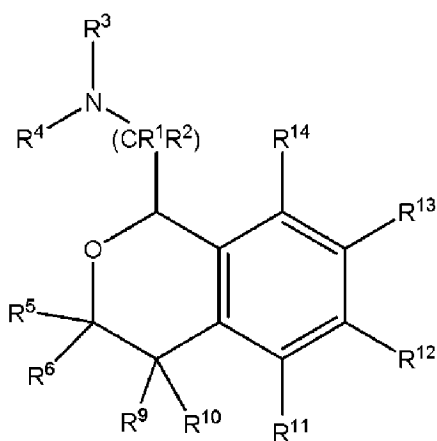
R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбирают из H, галогена, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)галоалкила и (C_1 - C_6)алкокси;

R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо выбирают из H, галогена, (C_1 - C_8)гидрокарбила, циано, (C_1 - C_6)галоалкила, аминокарбонила, (C_1 - C_6)алкиламинокарбонила, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонила, (C_1 - C_6)ацила, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галоалкокси, гидрокси(C_1 - C_6)алкила, карбокси, (C_1 - C_6)алкоксикарбонила, ацетокси, нитро, amino, (C_1 - C_6)алкиламино, ди(C_1 - C_6)алкиламино, аминосульфона, фенокси, бензилокси, бензила, арила, алкиларила, гетероарила и алкилгетероарила;

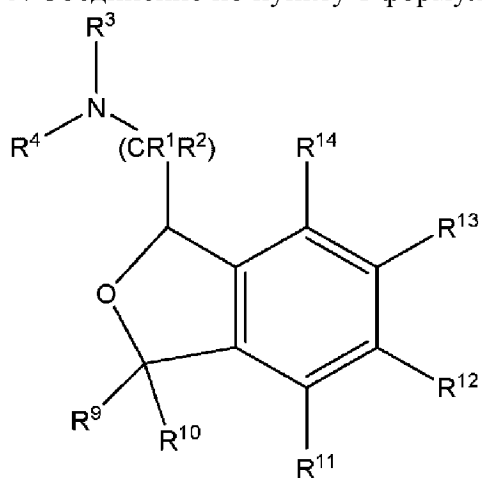
где один или более из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} является фенокси, бензилокси, бензилом, арилом, алкиларилом, гетероарилом или алкилгетероарилом;

где указанный фенокси, бензилокси, бензил, арил, алкиларил, гетероарил и алкилгетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, (C_1 - C_4)алкила, циано, (C_1 - C_4)галоалкила, (C_1 - C_4)алкокси, аминокарбонила, (C_1 - C_6)алкиламинокарбонила, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонила, (C_1 - C_4)ацила, (C_1 - C_4)галоалкокси, гидрокси(C_1 - C_4)алкила, карбокси, (C_1 - C_4)алкоксикарбонила, ацетокси, нитро, amino, (C_1 - C_4)алкиламино и ди(C_1 - C_4)алкиламино.

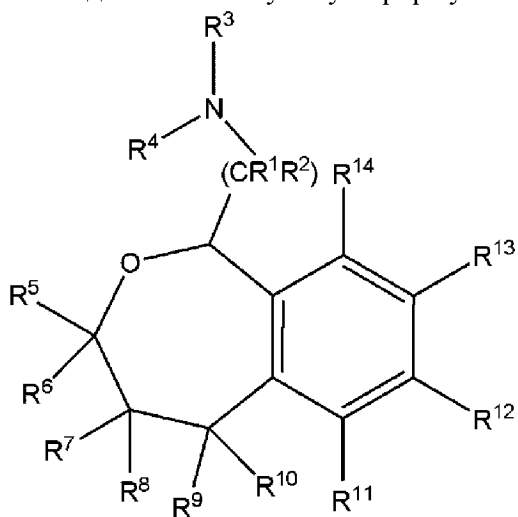
2. Соединение по пункту 1 формулы



3. Соединение по пункту 1 формулы



4. Соединение по пункту 1 формулы



5. Соединение по любому из пунктов 1-4, где R^1 является водородом и R^2 является водородом или метилом.

6. Соединение по пункту 5, где R^1 и R^2 оба являются водородом.

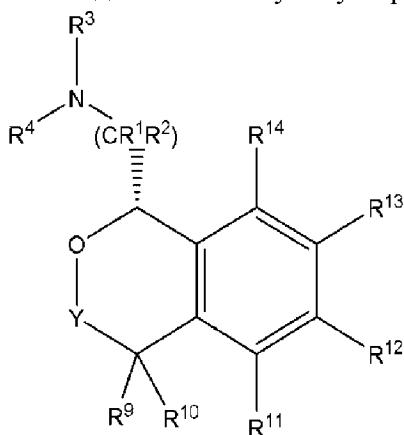
7. Соединение по любому из пунктов 1-4, где R^3 является водородом и R^4 является водородом, метилом или этилом.

8. Соединение по пункту 7, где R^3 и R^4 оба являются водородом.

9. Соединение по пункту 2, где R^5 и R^6 оба являются водородом.

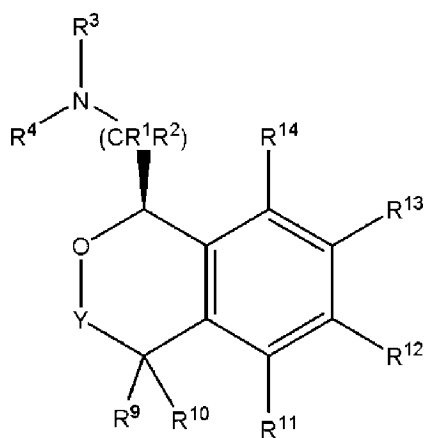
10. Соединение по пункту 4, где R^5 , R^6 , R^7 и R^8 являются водородом.
11. Соединение по любому из пунктов 1-4, где R^9 и R^{10} независимо выбирают из H, фтора и метила.
12. Соединение по пункту 11, где R^9 выбирают из H, фтора и метила и R^{10} является H.
13. Соединение по пункту 1, где один из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} является необязательно замещенными: бензилом, арилом или гетероарилом; и три оставшихся являются H.
14. Соединение по пункту 13, где R^{11} является необязательно замещенным: бензилом, арилом или гетероарилом.
15. Соединение по пункту 13, где R^{12} является необязательно замещенным: бензилом, арилом или гетероарилом.
16. Соединение по пункту 13, где R^{13} является необязательно замещенным: бензилом, арилом или гетероарилом.
17. Соединение по пункту 14, где R^{14} является необязательно замещенным: бензилом, арилом или гетероарилом.
18. Соединение по любому из пунктов 13-17, где указанный бензил, арил или гетероарил является необязательно замещенным.
19. Соединение по любому из пунктов 13-17, где указанным необязательно замещенным арилом является фенил и указанным необязательно замещенным гетероарилом является азотсодержащий гетероарил.
20. Соединение по пункту 19, где указанный азотсодержащий гетероарил выбирают из пиридина, пиримидина, пиазина, пиридазина, тиазола, изотиазола, оксазола, изоксазола, пиразола, имидазола и пиррола.
21. Соединение по пункту 20, где указанным азотсодержащим гетероарилом является пиридин.
22. Соединение по пункту 21, где указанный пиридин находится в положении R^{11} , R^{12} или R^{13} .

23. Соединение по пункту 1 формулы **Ia**:



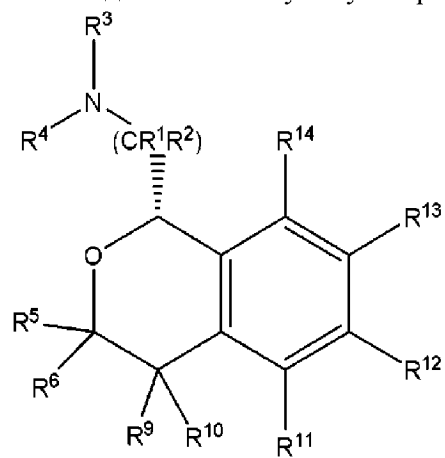
Ia.

24. Соединение по пункту 1 формулы **Ib**:



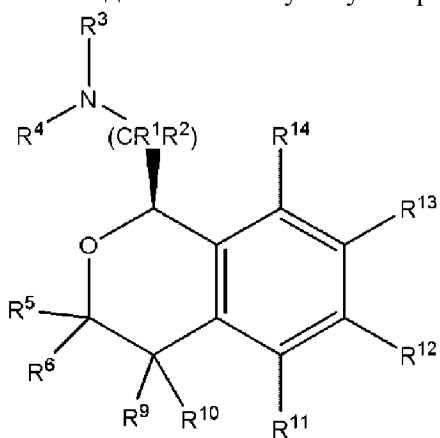
Ib.

25. Соединение по пункту 23 формулы **IIa**:



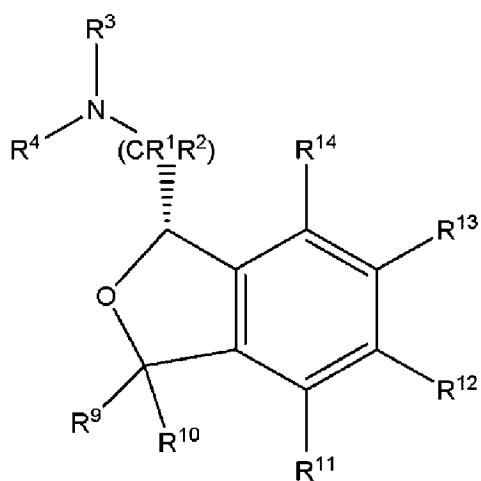
IIa.

26. Соединение по пункту 24 формулы **IIb**:

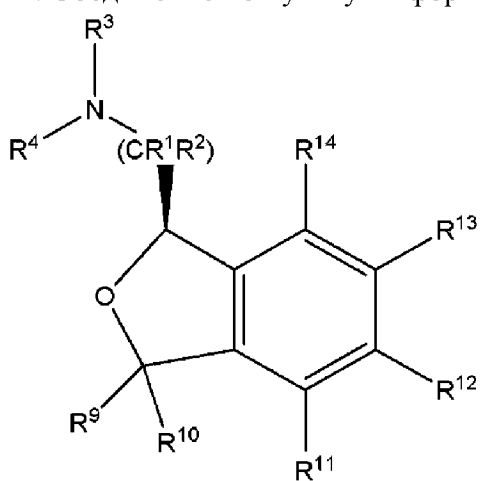


IIb.

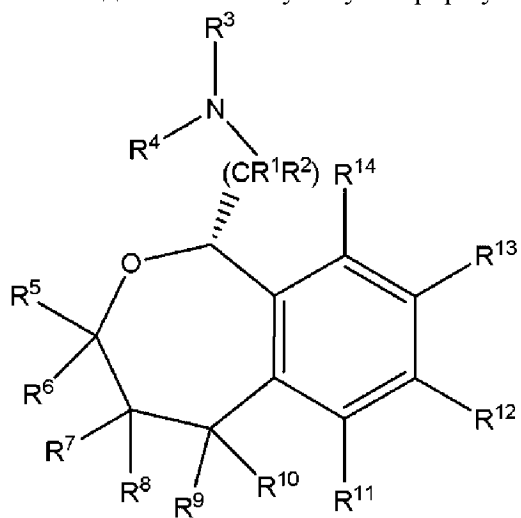
27. Соединение по пункту 23 формулы **IIIa**:

**IIIa.**

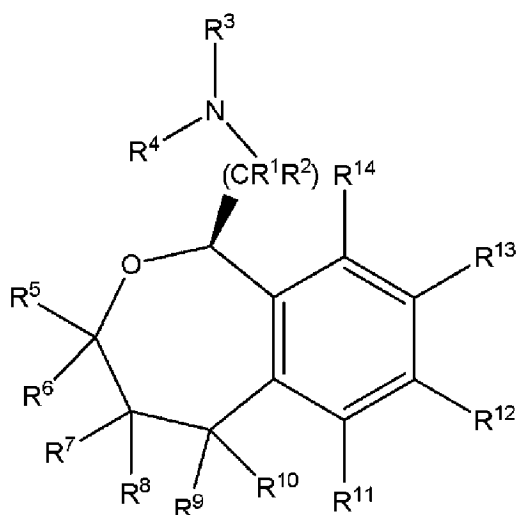
28. Соединение по пункту 24 формулы **IIIb**:

**IIIb.**

29. Соединение по пункту 23 формулы **IVa**:

**IVa.**

30. Соединение по пункту 24 формулы **IVb**:



IVb.

31. Соединение по любому из пунктов 1 или 23-30, где R^1 является водородом; R^2 является водородом или метилом; R^3 является водородом; R^4 является водородом или метилом; R^5 является водородом, если присутствует; и R^6 является водородом, если присутствует.

32. Соединение по пункту 31, где R^7 и R^8 , если присутствуют, являются водородом; и R^9 и R^{10} каждый независимо является водородом, фтором или метилом.

33. Соединение по пункту 32, где все R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} являются водородом и R^4 является водородом или метилом.

34. Соединение по пункту 33, где все R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и R^4 являются водородом; R^4 является водородом или метилом; и один из R^{11} , R^{12} или R^{13} является пиридином и остальные два являются H.

35. Соединение по пункту 34, где R^{11} является пиридином.

36. Соединение по пункту 34, где R^{12} является пиридином.

37. Соединение по пункту 36, где R^{12} является 3-пиридином.

38. Соединение по пункту 34, где R^{13} является пиридином.

39. Соединение по пункту 38, где R^{13} является 3-пиридином или 4-пиридином.

40. Соединение по пункту 25, где все R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} являются водородом и R^4 является водородом или метилом.

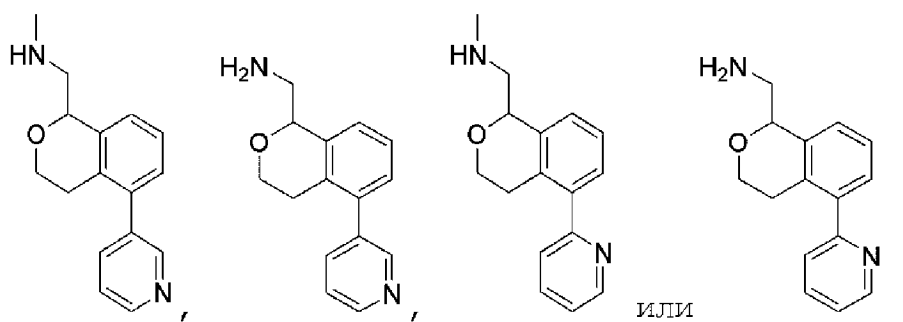
41. Соединение по пункту 40, где один из R^{11} , R^{12} или R^{13} является пиридином и оставшиеся три являются H.

42. Соединение по пункту 24, где все R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} являются водородом; и R^4 является водородом или метилом.

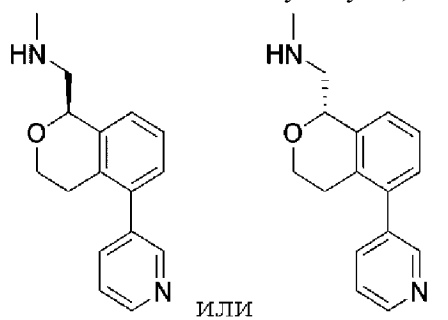
43. Соединение по пункту 42, где R^4 является водородом.

44. Соединение по пункту 3, где все R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} и R^{14} являются водородом; R^4 является водородом или метилом; и R^{11} является 3-пиридином или 4-пиридином.

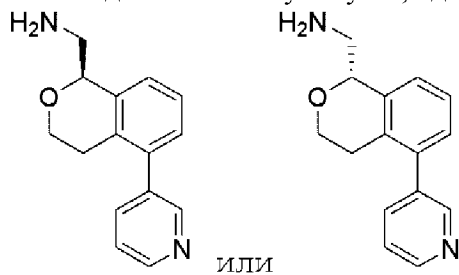
45. Соединение по пункту 1, где соединение является:



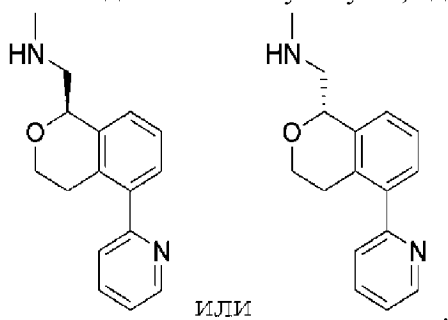
46. Соединение по пункту 45, где соединение является:



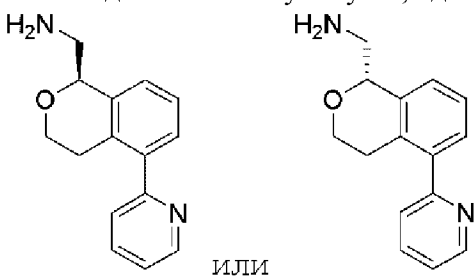
47. Соединение по пункту 45, где соединение является:



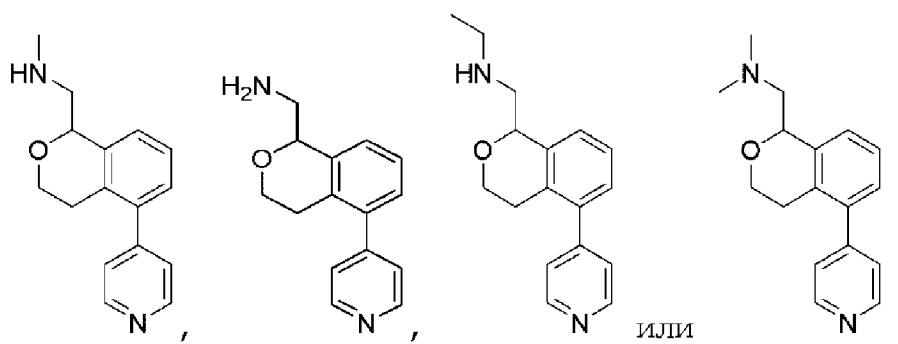
48. Соединение по пункту 45, где соединение является:



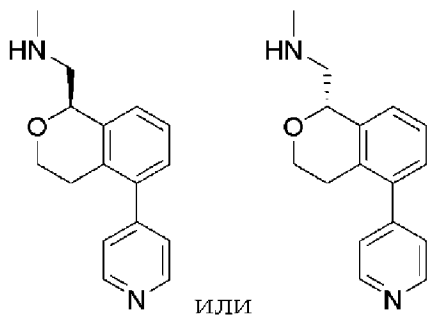
49. Соединение по пункту 45, где соединение является:



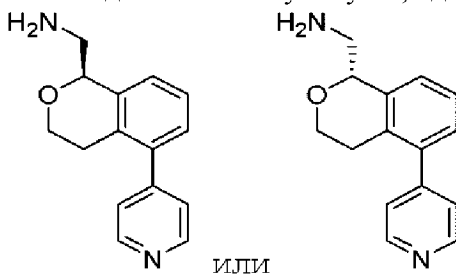
50. Соединение по пункту 1, где соединение является:



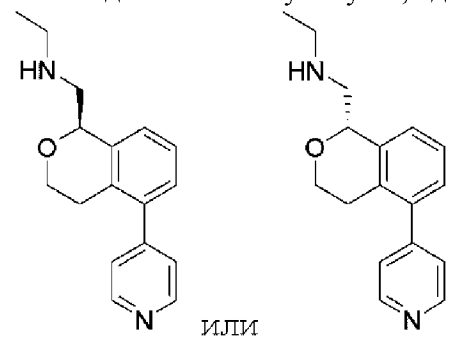
51. Соединение по пункту 50, где соединение является:



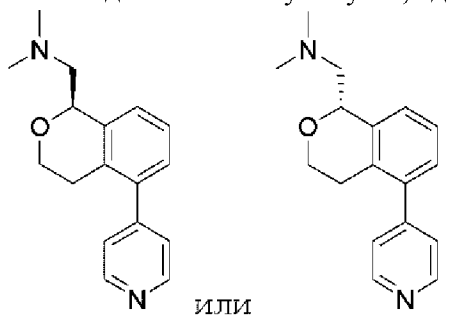
52. Соединение по пункту 50, где соединение является:



53. Соединение по пункту 50, где соединение является:



54. Соединение по пункту 50, где соединение является:



55. Соединение по пункту 1, где соединение выбирают из таблицы А, или его фармацевтически приемлемая соль.

56. Соединение по пункту 1, где соединение выбирают из таблицы В, или его фармацевтически приемлемая соль.

57. Композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-56 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

58. Способ лечения неврологических или психиатрических расстройств у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-56.

59. Способ по пункту 58, где неврологическим или психиатрическим расстройством является депрессия, биполярное расстройство, боль, шизофрения, обсессивно-компульсивное расстройство, зависимость, социальное расстройство, синдром нарушения внимания с гиперактивностью, тревожное расстройство, двигательное расстройство, эпилепсия, аутизм или ухудшение познавательной способности.

60. Способ по пункту 59, где неврологическим или психиатрическим расстройством является депрессия.

61. Способ по пункту 60, где депрессией является резистентная к лечению депрессия (РЛД), клиническая депрессия (КД), униполярная депрессия, биполярная депрессия или депрессия, связанная с другим заболеванием или расстройством.

62. Способ по пункту 59, где неврологическим или психиатрическим расстройством является эпилепсия.

63. Способ лечения неврологических или психиатрических расстройств у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пунктов 45-49.

64. Способ по пункту 63, где неврологическим или психиатрическим расстройством является эпилепсия.

65. Способ лечения неврологических или психиатрических расстройств у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пунктов 50-54.

66. Способ по пункту 65, где неврологическим или психиатрическим расстройством является эпилепсия.

67. Способ лечения нейропсихиатрических и поведенческих симптомов при неврологических расстройствах у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-56.

68. Способ по пункту 67, где указанное неврологическое расстройство выбирают из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

69. Способ получения соединения формулы I по пункту 1.