

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191731 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.28(51) Int. Cl. *A61J 1/00* (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
C07K 14/575 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.12.20

(54) ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ ФОРМЫ И ПРОИЗВОДНЫЕ ВОЛИНАНСЕРИНА

(31) 62/784,056

(72) Изобретатель:

(32) 2018.12.21

Вэйнтрауб Скотт, Харбесон Скотт Л.
(US)

(33) US

(86) PCT/US2019/067885

(74) Представитель:

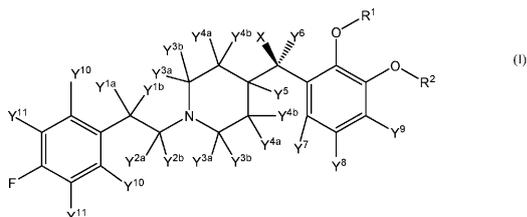
(87) WO 2020/132461 2020.06.25

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

КОНСЕРТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(57) Описаны дейтерированные формы волинансерина со структурной формулой (I) и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и способы лечения или профилактики с использованием этих соединений или фармацевтических композиций. Соединения полезны для лечения или профилактики заболевания или состояния, выбранного из психоза, шизофрении (включая хроническую шизофрению), шизоаффективного расстройства, болезни Паркинсона (включая психоз при болезни Паркинсона), деменции с тельцами Леви, нарушения сна (включая бессонницу), возбуждения, расстройства настроения (включая депрессию), тромбозного расстройства, аутизма, синдрома гиперактивности и дефицита внимания.



A1

202191731

202191731

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569784EA/085

ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ ФОРМЫ И ПРОИЗВОДНЫЕ ВОЛИНАНСЕРИНА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка претендует на приоритет по предварительной заявке США № 62/784056, поданной 21 декабря 2018.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Многие современные лекарственные средства страдают от плохих свойств абсорбции, распределения, метаболизма и/или выделения (ADME), которые предотвращают их более широкое применение или ограничивают их применение при определенных показаниях. Плохие свойства ADME также являются основной причиной неудач лекарств-кандидатов в клинических испытаниях. Несмотря на то, что в некоторых случаях для улучшения определенных свойств ADME могут быть использованы технологии изготовления и стратегии пролекарств, эти подходы часто не могут решить лежащие в основе ADME проблемы, которые существуют у многих лекарственных средств и лекарств-кандидатов. Одной из таких проблем является быстрый метаболизм, который приводит к тому, что ряд лекарственных средств, которые в противном случае были бы высокоэффективными при лечении заболевания, быстро выводятся из организма. Возможное решение для быстрого клиренса лекарственного средства является частое или большее введение для достижения достаточно высокого уровня лекарственного средства в плазме. Однако это вносит ряд потенциальных проблем при лечении, таких как плохое соблюдение пациентом схемы лечения, побочные эффекты, которые становятся более выраженными при более высоких дозах, и повышенную стоимость лечения. Быстро метаболизируемое лекарственное средство может также подвергать пациентов воздействию нежелательных токсичных или реакционноспособных метаболитов.

[3] Другим ограничением ADME, которое влияет на многие лекарственные средства, является образование токсичных или биологически активных метаболитов. В результате, некоторые пациенты, получающие лекарственное средство, могут испытывать токсические эффекты, или безопасные дозировки таких лекарственных средств могут быть ограничены таким образом, что пациенты получают субоптимальное количество действующего агента. В некоторых случаях изменение интервалов введения или подходов к составу могут способствовать снижению клинических побочных эффектов, но часто образование таких нежелательных метаболитов является присущим метаболизму соединения.

[4] В некоторых отдельных случаях метаболический ингибитор будет вводиться совместно с лекарственным средством, которое слишком быстро выводится из организма. Это относится к классу ингибиторов протеаз, которые используются для лечения ВИЧ-инфекции. FDA рекомендует, чтобы эти лекарственные средства вводились совместно с ритонавиром, ингибитором фермента цитохрома р450 3А4 (CYP3A4), фермента, как правило, ответственного за их метаболизм (см. Kempf, D.J., et al., *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1997, 41(3): 654-60). Ритонавир однако вызывает побочные эффекты и

увеличивает лекарственную нагрузку для ВИЧ-пациентов, которые уже должны принимать комбинацию различных лекарственных средств. Аналогичным образом ингибитор CYP2D6 добавляли при введении декстрометорфана с целью снижения быстрого метаболизма декстрометорфана ферментом CYP2D6 при лечении аффективной лабильности. Однако хинидин имеет нежелательные побочные эффекты, которые значительно ограничивают его применение в потенциальной комбинированной терапии (см. Wang, L., et al., *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1994, 56(6 Pt 1): 659-67; и инструкции FDA для хинидина на сайте www.accessdata.fda.gov).

[5] В общем, комбинирование лекарственных средств с ингибиторами цитохрома p450 не является удовлетворительной стратегией для снижения клиренса лекарственного средства. Ингибирование активности фермента CYP может влиять на метаболизм и клиренс других лекарственных средств, метаболизируемых тем же самым ферментом. Ингибирование CYP может вызывать накопление других лекарств в организме до токсичных уровней.

[6] Потенциально привлекательной стратегией для улучшения метаболических свойств лекарственных средств является модификация дейтерием. В этом подходе пытаются замедлить опосредованный CYP метаболизм лекарственного средства или уменьшить образование нежелательных метаболитов путем замены одного или нескольких атомов водорода атомами дейтерия. Дейтерий является безопасным, стабильным, нерадиоактивным изотопом водорода. По сравнению с водородом, дейтерий образует более сильные связи с углеродом. В некоторых случаях повышенная прочность связи, придаваемая дейтерием, может положительно влиять на свойства ADME у лекарственного средства, создавая потенциал для улучшения эффективности, безопасности и/или переносимости лекарственного средства. В то же самое время, поскольку размер и форма дейтерия по существу идентичны таковым у водорода, замена водорода дейтерием, предположительно, не будет влиять на биохимическую активность и селективность лекарственного средства по сравнению с исходным химическим соединением, которое содержит только водород.

[7] В течение последних 35 лет эффекты замещения дейтерием на скорость метаболизма были описаны для очень малого процента одобренных лекарств (см., например, Blake, MI, et al., *J Pharm Sci*, 1975, 64:367-91; Foster, AB, *Adv Drug Res* 1985, 14:1-40 («Foster»); Kushner, DJ, et al., *Can J Physiol Pharmacol* 1999, 79-88; Fisher, MB, et al., *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2006, 9:101-09 («Fisher»)). Результаты варьировали и оказались непредсказуемыми. Для некоторых соединений дейтерирование приводило к уменьшению метаболического клиренса *in vivo*. В других случаях не наблюдалось изменений в метаболизме. Еще одни демонстрировали повышенный метаболический клиренс. Вариабельность эффектов дейтерия также заставила экспертов поставить под сомнение или отвергнуть модификацию дейтерием как жизнеспособную стратегию разработки лекарств для ингибирования неблагоприятного метаболизма (см. Foster at p.35 и Fisher at p.101).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[10] Волиансерин, известный также как (*R*)-(+)- α -(2,3-диметоксифенил)-1-[2-(4-фторфенил)этил]-4-пиперидинметанол, представляет собой высокоселективный антагонист 5-HT_{2A}-рецептора. Он широко используется в научных исследованиях для исследования функции 5-HT_{2A}-рецептора.

[11] Волиансерин исследовался в клинических испытаниях в качестве возможного антипсихотического средства, антидепрессанта и средства для лечения бессонницы и также является активным в животных моделях, включая блокаду NMDA-рецепторов, эффект, известный как напоминающий некоторые поведенческие симптомы шизофрении у человека. De Paulis T, Curr Opin Investig Drugs. 2001 Jan;2(1):123-32.

[12] Несмотря на полезную активность волиансерина, существует постоянная потребность в новых соединениях для лечения вышеуказанных заболеваний и состояний.

Определения

[13] Термин «лечение» означает снижение, подавление, ослабление, уменьшение, остановку или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания (например, заболевания, описанного в настоящем документе), уменьшение тяжести заболевания или улучшение симптомов, связанных с заболеванием.

[14] Болезнь означает любое состояние или нарушение, которое повреждает или препятствует нормальной функции клетки, ткани или органа.

[15] Используемый в настоящем документе термин «субъект» включает в себя человека и других млекопитающих, кроме человека. Неограничивающие примеры других млекопитающих включают мышей, крыс, морских свинок, кроликов, собак, кошек, обезьян, лошадей, свиней, коров, овец, лошадей и т.д.

[16] Термин «алкил» относится к одновалентной насыщенной углеводородной группе. Алкил C_a-C_b представляет собой алкил, имеющий от a до b атомов углерода. Например, алкил C₁-C₆ представляет собой алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил может быть линейным или разветвленным. В некоторых вариантах осуществления алкил может быть первичным, вторичным или третичным. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил; этил; пропил, включая н-пропил и изопропил; бутил, включая н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил; пентил, включая, например, н-пентил, изопентил и неопентил; и гексил, включая, например, н-гексил и 2-метилпентил. Неограничивающие примеры первичных алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил и н-гексил. Неограничивающие примеры вторичных алкильных групп включают изопропил, втор-бутил и 2-метилпентил. Неограничивающие примеры третичных алкильных групп включают трет-бутил.

[17] Термин «алкенил» относится к одновалентной ненасыщенной углеводородной группе, где ненасыщенность представлена двойной связью. Алкенил C₂-C₆ представляет собой алкенил, содержащий от 2 до 6 атомов углерода. Алкенил может быть линейным или разветвленным. Примеры алкенильных групп включают CH₂=CH- (винил), CH₂=C(CH₃)-, CH₂=CH-CH₂ (аллил), CH₃-CH=CH-CH₂- (кротил), CH₃-CH=C(CH₃)- и CH₃-CH=CH-

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-}$. Когда стереоизомеризм двойной связи является возможным, стереохимия алкенила может представлять собой (E), (Z), или их смесь.

[18] Термин «алкинил» относится к одновалентной ненасыщенной углеводородной группе, где ненасыщенность представлена тройной связью. Алкинил $\text{C}_2\text{-C}_6$ представляет собой алкинил, имеющий от 2 до 6 атомов углерода. Алкинил может быть линейным или разветвленным. Примеры алкинильных групп включают $\text{HC}\equiv\text{C-}$, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-}$, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ и $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-}$.

[19] Соединения, описанные в настоящей заявке, могут являться пэгилированными. «Пэгилированное соединение» относится к соединению, которое имеет по меньшей мере одну полиэтиленгликолевую цепь, ковалентно связанную с ней. Например, R^3 из структурной формулы (II), описанной ниже, может представлять собой полиэтиленгликолевую (ПЭГ) группу. Обычно полиэтиленгликоль может иметь множество (например, n) повторяющихся звеньев (например, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ с n между 5 и 350). Полиэтиленгликоль не ограничивается каким-либо конкретным числом повторяющихся звеньев n или какой-либо конкретной молекулярной массой, при условии, что полученное пэгилированное соединение (например, со структурной формулой (II), описанной в настоящем документе) пригодно в качестве пролекарственного средства. Например, ПЭГ-группа может иметь молекулярную массу до 25 кДа. Например, ПЭГ-группа может представлять собой ПЭГ с низкой молекулярной массой (те., ≤ 12 кДа), например, имеющий молекулярную массу от 300 Да до 12 кДа, от 1 кДа до 12 кДа, от 3 кДа до 12 кДа, или от 3 кДа до 8 кДа, от 3 кДа до 12 кДа, или от 3 кДа до 8 кДа. В другом примере ПЭГ-группа может представлять собой высокомолекулярный PEG (те., >12 кДа), например, имеющий молекулярную массу между 12 кДа и 25 кДа, или между 18 кДа и 22 кДа.

[20] Термин «сложный эфир аминокислоты» относится к таким производным аминокислот, в которых группа карбоновой кислоты превращена в сложный эфир. Например, сложный эфир аминокислоты включает в себя сложный эфир валина, сложный эфир лейцина, сложный эфир изолейцина, сложный эфир альфа-трет-бутилглицина, сложный эфир диметилглицина и т.п.

[21] Подходящие аминокислоты включают, но не ограничиваются ими, гистидин (His), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Met), фенилаланин (Phe), треонин (Thr), триптофан (Trp), валин (Val), аргинин (Arg), цистеин (Cys), глутамин (Gln), глицин (Gly), пролин (Pro), серин (Ser), тирозин (Tyr), аланин (Ala), аспарагин (Asn), аспарагиновую кислоту (Asp), глутаминовую кислоту (Glu) и селеноцистеин (Sec).

[22] Следует понимать, что некоторое изменение содержания природного изотопа происходит в синтезированном соединении в зависимости от природы химических материалов, используемых в синтезе. Таким образом, препарат волинансерина будет по своей природе содержать небольшие количества дейтерированных изотопологов. Концентрация встречающихся в природе стабильных изотопов водорода и углерода, несмотря на это изменение, является небольшой и несущественной по сравнению со степенью устойчивого изотопного замещения в соединениях по настоящему изобретению.

См. например, Wada, E., et al., Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, LZ, et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725.

[23] В соединениях по настоящему изобретению любой атом, специально обозначенный как конкретный изотоп, означает любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда положение обозначается, в частности, как «Н» или «водород», положение следует понимать как имеющее водород в своем природной изотопной композиции. Однако в определенных вариантах осуществления, когда позиция обозначается, в частности, как «Н» или «водород», позиция имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% водорода. В некоторых вариантах осуществления, где указано, когда позиция обозначается, в частности, как «Н» или «водород», позиция включает примерно 20% дейтерия, примерно 10% дейтерия, примерно 5% дейтерия, примерно 4% дейтерия, примерно 3% дейтерия, примерно 2% дейтерия или примерно 1% дейтерия. Кроме того, если не указано иное, когда позиция обозначается, в частности, как «D» или «дейтерий», следует понимать, что позиция имеет дейтерий в количестве, которое по меньшей мере в 3340 раз больше, чем природное содержание дейтерия, которое составляет 0,015% (то есть по меньшей мере 50,1% включения дейтерия).

[24] Термин «коэффициент изотопного обогащения», используемый в настоящем документе, означает соотношение между содержанием изотопов и природным содержанием определенного изотопа.

[25] В других вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия по каждому указанному атому дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия).

[26] В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 52,5%.

[27] В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 60%.

[28] В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 67,5%.

[29] В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере

мере 75%.

[30] В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет содержание дейтерия по меньшей мере 82,5%.

[31] В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 90%.

[32] В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 95%.

[33] В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 97,5%.

[34] В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 99%.

[35] В некоторых вариантах осуществления в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 99,5%.

[36] Термин «изотополог» относится к молекуле, в которой химическая структура отличается от соединения по настоящему изобретению только по изотопному составу.

[37] Термин «соединение», относящийся к соединению по настоящему изобретению, относится к совокупности молекул, имеющих идентичную химическую структуру, за исключением того, что могут встречаться изотопные вариации среди составляющих молекулы атомов. Таким образом, специалистам в данной области техники будет понятно, что соединение, представленное конкретной химической структурой, будет содержать молекулы, имеющие дейтерий в каждой из позиций, обозначенных как дейтерий в химической структуре, и может также содержать изотопологи, имеющие атомы водорода в одной или нескольких из указанных позиций дейтерия в этой структуре. Относительное количество таких изотопологов в соединении по настоящему изобретению будет зависеть от ряда факторов, включая изотопную чистоту дейтерированных реагентов, используемых для получения соединения, и эффективность включения дейтерия на различных стадиях синтеза, используемых для получения соединения. В некоторых вариантах осуществления относительное количество таких изотопологов *in toto* будет составлять менее чем 49,9% соединения. В других вариантах осуществления относительное количество таких изотопологов *in toto* будет составлять менее чем 47,5%, менее чем 40%, менее чем 32,5%, менее чем 25%, менее чем 17,5%, менее чем 10%, менее чем 5%, менее чем 3%, менее чем 1% или менее чем 0,5% соединения.

[38] Изобретение также относится к солям (например, фармацевтически приемлемым солям) соединений по изобретению. Если не указано иное и даже если явно не

указано, соль (например, фармацевтически приемлемая соль) соединения, описанного в настоящем документе, может замещать соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение со структурной формулой (I), (II)) в любом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, или его аспекте.

[39] Соль соединения по настоящему изобретению образуется между кислотой и основной группой соединения, такой как аминифункциональная группа, или основанием и кислотной группой соединения, такой как карбоксильная функциональная группа. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. В одном варианте соль присоединения кислоты может являться дейтерированной солью присоединения кислоты.

[40] Термин «фармацевтически приемлемый» в контексте настоящего описания относится к компоненту, который, в рамках здравого медицинского заключения, подходит для использования в контакте с тканями человека и других млекопитающих без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соизмерим с разумным соотношением польза/риск. Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает любую нетоксичную соль, которая при введении реципиенту способна обеспечить прямо или косвенно соединение по настоящему изобретению. Фармацевтически приемлемый противоион представляет собой ионную часть соли, которая не является токсичной при высвобождении из соли при введении реципиенту.

[41] Кислоты, обычно применяемые для получения фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты, такие как сероводород, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как пара-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, бивинная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также родственные неорганические и органические кислоты. Такие фармацевтически приемлемые соли, таким образом, включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, сульфат, терефталат, сульфонат, ксилосульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксibenбутират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот включают соли, образованные с минеральными

кислотами, такими как хлористоводородная кислота и бромистоводородная кислота, и особенно соли, образованные с органическими кислотами, такими как малеиновая кислота. В одном варианте осуществления кислоты, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают перечисленные выше неорганические кислоты, в которых по меньшей мере один водород заменен на дейтерий.

[42] Соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы I) могут содержать асимметричный атом углерода, например, в результате замещения дейтерием или иным образом. Как таковые, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде индивидуальных энантиомеров или смесей двух энантиомеров. Соответственно, соединение по настоящему изобретению может существовать как в виде рацемической смеси, так и в виде скалемической смеси, или в виде индивидуальных соответствующих стереоизомеров, которые по существу свободны от другого возможного стереоизомера. Термин «по существу свободны от других стереоизомеров», используемый в настоящем документе, означает менее 25% других стереоизомеров, предпочтительно, менее 10% других стереоизомеров, более предпочтительно, менее 5% других стереоизомеров и, наиболее предпочтительно, менее 2% других стереоизомеров. Способы получения или синтеза индивидуального энантиомера для данного соединения известны в данной области и могут быть применены на практике к конечным соединениям или к исходному веществу или промежуточным продуктам.

[43] Если не указано иначе, когда описанное соединение называется или изображено структурой без указания стереохимии и имеет один или несколько хиральных центров, следует понимать, что эта структура представляет все возможные стереоизомеры соединения.

[44] Термин «стабильные соединения», используемый в настоящем документе, относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для того, чтобы обеспечить их производство, и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточного периода времени, чтобы быть полезными для целей, подробно описанных в данном документе (например, введения в терапевтические продукты, промежуточных продуктов для применения при получении терапевтических соединений, выделяемых или сохраняемых промежуточных соединений, лечения заболевания или состояния, отвечающего на терапевтические агенты).

[45] Оба обозначения «D» и «d» относятся к дейтерию. «Стереоизомер» относится как к энантиомерам, так и к диастереомерам. «Трет-» и «*t*» относится к слову третичный. «Втор-» относится к слову вторичный. «н-» относится к слову нормальный. «*i*» относится к приставке изо, обозначающей разветвление углеродного скелета. США относится к Соединенным Штатам Америки.

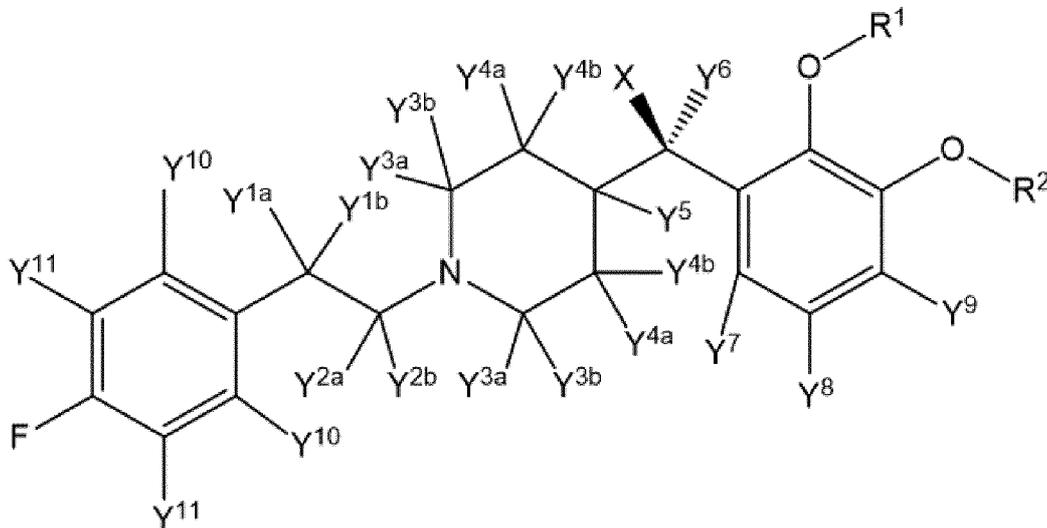
[46] Выражение «замещенный дейтерием» относится к замещению одного или нескольких атомов водорода соответствующим количеством атомов дейтерия.

[47] В данном описании переменная может быть указана в общем (например, «каждый R») или может быть указана специально (например, R¹, R², R³ и т.п.). Если не

указано иначе, когда переменная указывается в общем, подразумевается, что она включает в себя все конкретные варианты этой конкретной переменной.

Терапевтические соединения

[48] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению со структурной формулой (I):



где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ и $-CD_3$;

X представляет собой $-OH$ или $-F$; и

каждый из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} независимо выбирают из водорода и дейтерия;

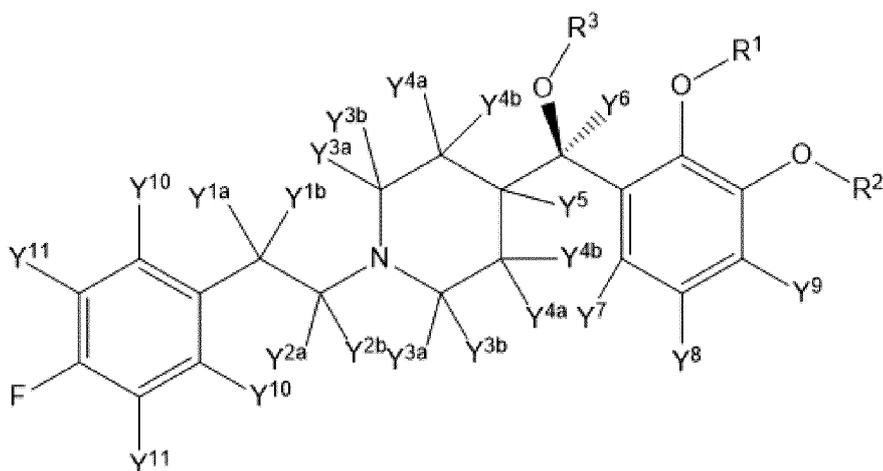
при условии, что по меньшей мере один из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий;

при условии, что когда каждый из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой дейтерий, то по меньшей мере один из Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий; и

при условии, что когда каждый из Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} и Y^{4b} представляет собой дейтерий, то по меньшей мере один из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий.

[49] В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению со структурной формулой (I) где: R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ и $-CD_3$; X представляет собой $-OH$ или $-F$; и каждый из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} независимо выбирают из водорода и дейтерия; при условии, что по меньшей мере один из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий.

[50] В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению со структурной формулой (II) (то есть, к пролекарственной форме соединения со структурной формулой (I)):



(II), или

к его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ и $-CD_3$;

R^3 представляет собой $-C(O)-C_{1-21}$ -алкил (например, $C(O)-C_{1-6}$ -алкил, $-C(O)-C_{5-19}$ -алкил, $-C(O)-C_{9-17}$ -алкил или $-C(O)-C_{15}$ -алкил (например, пальмитоил)), $-C(O)-C_{2-8}$ -алкенил, $C(O)-C_{2-8}$ -алкинил, полиэтиленгликоль (ПЭГ) или аминокислоту, где аминокислота присоединена к кислороду, к которому присоединена группа R^3 через свою группу карбоновой кислоты, образуя таким образом сложный эфир аминокислоты; и

каждый из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} независимо выбирают из водорода и дейтерия;

при условии, что по меньшей мере один из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий. В аспекте данного варианта осуществления соединения структурной формулы (II) дополнительно предусмотрено, что, когда каждый из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой дейтерий, то по меньшей мере один из Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий; и

при условии, что когда каждый из Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} и Y^{4b} представляет собой дейтерий, то по меньшей мере один из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий.

[51] В некотором варианте осуществления соединения со структурной формулой (I) или соединения со структурной формулой (II) R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$. В одном из аспектов этого варианта осуществления X, когда присутствует, представляет собой $-OH$. В дополнительном аспекте этого варианта осуществления или любого из предшествующих аспектов этого варианта осуществления каждый из Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород. В дополнительном аспекте этого варианта осуществления или любого из предшествующих аспектов этого варианта осуществления каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород. В еще одном дополнительном аспекте этого варианта осуществления или любого из предшествующих аспектов этого варианта осуществления Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте этого варианта осуществления или любого из предшествующих аспектов этого варианта осуществления Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте

этого варианта осуществления или любого из предшествующих аспектов этого варианта осуществления Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте этого варианта осуществления или любого из предшествующих аспектов этого варианта осуществления Y^{4a} и Y^{4b} являются одинаковыми.

[52] В еще одном аспекте данного варианта осуществления изобретения R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-OH$; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми; Y^{4a} и Y^{4b} являются одинаковыми; и каждый из Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород.

[53] В еще одном аспекте данного варианта осуществления изобретения R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-OH$; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; и Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном аспекте данного варианта осуществления изобретения R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-OH$; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; и Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления Y^{2a} и Y^{2b} представляют собой дейтерий. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[54] В другом варианте осуществления соединения со структурной формулой (I) или соединения со структурной формулой (II) каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном аспекте данного варианта осуществления изобретения R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-OH$; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; и Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном аспекте данного варианта осуществления изобретения R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-OH$; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; и Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления Y^{2a} и Y^{2b} представляют собой дейтерий. В еще одном дополнительном

аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[55] В другом варианте осуществления соединения со структурной формулой (I) или соединения со структурной формулой (II) Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном аспекте данного варианта осуществления изобретения R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-OH$; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; и Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном аспекте данного варианта осуществления изобретения R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-OH$; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; и Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления Y^{2a} и Y^{2b} представляют собой дейтерий. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[56] В другом варианте осуществления соединения со структурной формулой (I) или соединения со структурной формулой (II) Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном аспекте данного варианта осуществления изобретения R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-OH$; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; и Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном аспекте данного варианта осуществления изобретения R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-OH$; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; и Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления Y^{2a} и Y^{2b} представляют собой дейтерий. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[57] В другом варианте осуществления соединения со структурной формулой (I) или соединения со структурной формулой (II) Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном аспекте данного варианта осуществления изобретения R^1 и R^2 независимо выбирают из -

CH_3 и $-\text{CD}_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-\text{OH}$; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; и Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном аспекте данного варианта осуществления изобретения R^1 и R^2 независимо выбирают из $-\text{CH}_3$ и $-\text{CD}_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-\text{OH}$; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; и Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления Y^{2a} и Y^{2b} представляют собой дейтерий. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[58] В другом варианте осуществления соединения со структурной формулой (I) или соединения со структурной формулой (II) R^1 и R^2 независимо выбирают из $-\text{CH}_3$ и $-\text{CD}_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-\text{OH}$; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; и Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном аспекте данного варианта осуществления изобретения Y^{2a} и Y^{2b} представляют собой дейтерий. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[59] В другом варианте осуществления соединения со структурной формулой (I) или соединения со структурной формулой (II) R^1 и R^2 независимо выбирают из $-\text{CH}_3$ и $-\text{CD}_3$; X, когда присутствует, представляет собой $-\text{OH}$; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; и Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления Y^{2a} и Y^{2b} представляют собой дейтерий. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления или любом из предшествующих аспектов данного варианта осуществления любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[60] В другом варианте осуществления соединения со структурной формулой (I) или соединения со структурной формулой (II) Y^{2a} и Y^{2b} представляют собой дейтерий. В еще одном дополнительном аспекте данного варианта осуществления любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[61] В другом варианте осуществления соединения со структурной формулой (I) или соединения со структурной формулой (II) любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[62] В некоторых вариантах осуществления, соединение со структурной формулой (I) или соединение со структурной формулой (II) выбирают из любого из соединений, представленных в таблице 1 (ниже), где X, когда присутствует, представляет собой $-\text{OH}$; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; Y^{3a} и Y^{3b} являются

одинаковыми; и каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород:

Таблица 1: примерные вариантов осуществления структурной формулы (I)

| Соединение № | R^1 | R^2 | Y^{1a}/Y^{1b} | Y^{2a}/Y^{2b} | Y^{3a}/Y^{3b} | Y^6 |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| 100 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | D |
| 101 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | H |
| 102 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | D |
| 103 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | H |
| 104 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | D |
| 105 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | H |
| 106 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | D |
| 107 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | H |
| 108 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | D |
| 109 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | H |
| 110 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | D |
| 111 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | H |
| 112 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | D |
| 113 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | H |
| 114 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | D |
| 115 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | H |
| 116 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | D |
| 117 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | H |
| 118 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | D |
| 119 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | H |
| 120 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | D |
| 121 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | H |
| 122 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | D |
| 123 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | H |
| 124 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | D |
| 125 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | H |
| 126 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | D |
| 127 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | H |
| 128 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | D |
| 129 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | H |
| 130 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | D |

| | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|
| 131 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 132 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | D |
| 133 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | H |
| 134 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | D |
| 135 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | H |
| 136 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | D |
| 137 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | H |
| 138 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | D |
| 139 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | H |
| 140 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | D |
| 141 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | H |
| 142 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | D |
| 143 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | H |
| 144 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | D |
| 145 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | H |
| 146 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | D |
| 147 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | H |
| 148 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | D |
| 149 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | H |
| 150 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | D |
| 151 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | H |
| 152 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | D |
| 153 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | H |
| 154 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D |
| 155 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | H |
| 156 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | D |
| 157 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | H |
| 158 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | D |
| 159 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | H |
| 160 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | D |
| 161 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | H |
| 162 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D |

[63] В некоторых вариантах осуществления соединения выбирают из любого из соединений, представленных в Таблице 1 (выше), где любой атом, не обозначенный как

дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[64] В некоторых вариантах осуществления соединения со структурной формулой (I) или структурной формулой (II) выбирают из любого из соединений, представленных в таблице 2 (ниже), где X, когда присутствует, представляет собой -ОН; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми; и каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород:

Таблица 2: примерные вариантов осуществления структурной формулы (I)

| Соединение № | R ¹ | R ² | Y ^{1a} /Y ^{1b} | Y ^{2a} /Y ^{2b} | Y ^{3a} /Y ^{3b} | Y ⁶ |
|--------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| 131 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 115 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | H |
| 147 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | H |
| 132 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | D |
| 116 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | D |
| 148 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | D |
| 139 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | H |
| 123 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | H |
| 155 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | H |
| 135 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | H |
| 119 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | H |
| 151 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | H |
| 137 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | H |
| 121 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | H |
| 153 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | H |
| 138 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | D |
| 122 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | D |
| 154 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D |
| 145 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | H |
| 129 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | H |
| 161 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | H |
| 146 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | D |
| 130 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | D |
| 162 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D |

[65] В некоторых вариантах осуществления соединения выбирают из любого из соединений, представленных в Таблице 2 (выше), где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[66] В некоторых вариантах осуществления соединения со структурной формулой

(I) или структурной формулой (II) выбирают из любого из соединений, представленных в таблице 3 (ниже), где X, когда присутствует, представляет собой -ОН; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми; Y^{4a} и Y^{4b} являются одинаковыми; и каждый из Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰ и Y¹¹ представляет собой водород:

Таблица 3: примерные вариантов осуществления структурной формулы (I).

| Соединение № | R ¹ | R ² | Y ^{1a} /Y ^{1b} | Y ^{2a} /Y ^{2b} | Y ^{3a} /Y ^{3b} | Y ^{4a} /Y ^{4b} | Y ⁵ | Y ⁶ |
|--------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|
| 200 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | D | D | D |
| 201 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | D | H | D |
| 202 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | H | D | D |
| 203 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | D | H |
| 204 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | H | H |
| 205 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | H | D | H |
| 206 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | D | D |
| 207 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | H | D |
| 208 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | H | D | D |
| 209 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | D | H |
| 210 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | H | H |
| 211 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | H | D | H |
| 212 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | D | D |
| 213 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | H | D |
| 214 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | H | D | D |
| 215 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | D | H |
| 216 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | H | H |
| 217 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | H | D | H |
| 218 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | D | D |
| 219 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | H | D |
| 220 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | H | D | D |
| 221 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | D | H |
| 222 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | H | H |
| 223 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | H | D | H |
| 224 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | D | D |
| 225 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | H | D |
| 226 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | H | D | D |
| 227 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | D | H |
| 228 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | H | H |

| | | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|
| 229 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | H | D | H |
| 230 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | D | D |
| 231 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | H | D |
| 232 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | H | D | D |
| 233 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | D | H |
| 234 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | H | H |
| 235 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | H | D | H |
| 236 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | D | D |
| 237 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | H | D |
| 238 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | H | D | D |
| 239 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | D | H |
| 240 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | H | H |
| 241 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | H | D | H |
| 242 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | D | D |
| 243 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | H | D |
| 244 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | H | D | D |
| 245 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | D | H |
| 246 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | H | H |
| 247 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | D | H |
| 248 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | D | D |
| 249 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | H | D |
| 250 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | D | D |
| 251 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | D | H |
| 252 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | H | H |
| 253 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | H | D | H |
| 254 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | D | D |
| 255 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | H | D |
| 256 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | H | D | D |
| 257 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | D | H |
| 258 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | H | H |
| 259 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | H | D | H |
| 260 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | D | D |
| 261 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | H | D |
| 262 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | H | D | D |

| | | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|
| 263 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | D | H |
| 264 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | H | H |
| 265 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | H | D | H |
| 266 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | D | D |
| 267 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | H | D |
| 268 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | H | D | D |
| 269 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | D | H |
| 270 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | H | H |
| 271 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | H | D | H |
| 272 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | D | D |
| 273 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | H | D |
| 274 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | H | D | D |
| 275 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | D | H |
| 276 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | H | H |
| 277 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | H | D | H |
| 278 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | D | D |
| 279 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | H | D |
| 280 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | H | D | D |
| 281 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | D | H |
| 282 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | H | H |
| 283 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | H | D | H |
| 284 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | D | D |
| 285 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | H | D |
| 286 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | H | D | D |
| 287 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | D | H |
| 288 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | H | H |
| 289 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | H | D | H |
| 290 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | D | D |
| 291 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | H | D |
| 292 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | H | D | D |
| 293 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | D | D | H |
| 294 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | D | H | H |
| 295 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | H | D | H |
| 296 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | D | D | D |

| | | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|
| 297 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | D | H | D |
| 298 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | H | D | D |
| 299 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | D | H |
| 300 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | H | H |
| 301 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | H | D | H |
| 302 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | D | D |
| 303 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | H | D |
| 304 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | H | D | D |
| 305 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | D | H |
| 306 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | H | H |
| 307 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | H | D | H |
| 308 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | D | D |
| 309 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | H | D |
| 310 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | H | D | D |
| 311 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | D | H |
| 312 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | H | H |
| 313 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | H | D | H |
| 314 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | D | D |
| 315 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | H | D |
| 316 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | H | D | D |
| 317 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | D | H |
| 318 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | H | H |
| 319 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | H | D | H |
| 320 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | D | D |
| 321 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | H | D |
| 322 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | H | D | D |
| 323 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | D | H |
| 324 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | H | H |
| 325 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | H | D | H |
| 326 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | D | D |
| 327 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | H | D |
| 328 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | H | D | D |
| 329 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | D | H |
| 330 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | H | H |

| | | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|
| 331 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | H | D | H |
| 332 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | D | D |
| 333 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | H | D |
| 334 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | H | D | D |
| 335 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | D | H |
| 336 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | H | H |
| 337 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | H | D | H |
| 338 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | D | D |
| 339 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | H | D |
| 340 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | H | D | D |
| 341 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | D | H |
| 342 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | H | H |
| 343 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | D | H |
| 344 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | D | D |
| 345 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | H | D |
| 346 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | D | D |
| 347 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | D | H |
| 348 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | H | H |
| 349 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | H | D | H |
| 350 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | D | D |
| 351 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | H | D |
| 352 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | H | D | D |
| 353 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | D | H |
| 354 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | H | H |
| 355 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | H | D | H |
| 356 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | D | D |
| 357 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | H | D |
| 358 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | H | D | D |
| 359 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | D | H |
| 360 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | H | H |
| 361 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | H | D | H |
| 362 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | D | D |
| 363 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | H | D |
| 364 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | H | D | D |

| | | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|
| 365 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | D | H |
| 366 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | H | H |
| 367 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | H | D | H |
| 368 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | D | D |
| 369 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | H | D |
| 370 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | H | D | D |
| 371 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | D | H |
| 372 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | H | H |
| 373 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | H | D | H |
| 374 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | D | D |
| 375 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | H | D |
| 376 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | H | D | D |
| 377 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | D | H |
| 378 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | H | H |
| 379 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | H | D | H |
| 380 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | D | D |
| 381 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | H | D |
| 382 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | H | D | D |
| 383 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | D | H |
| 384 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | H | H |
| 385 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | H | D | H |
| 386 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | D | D |
| 387 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | H | D |
| 388 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | H | D | D |

[67] В некоторых вариантах осуществления соединения выбирают из любого из соединений, представленных в Таблице 3 (выше), где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[68] В некоторых вариантах осуществления соединения со структурной формулой (I) или структурной формулой (II) выбирают из любого из соединений, представленных в таблице 4 (ниже), где X, когда присутствует, представляет собой -ОН; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми; Y^{4a} и Y^{4b} являются одинаковыми; и каждый из Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰ и Y¹¹ представляет собой водород:

Таблица 4

| Соединение № | R ¹ | R ² | Y ^{1a} /Y ^{1b} | Y ^{2a} /Y ^{2b} | Y ^{3a} /Y ^{3b} | Y ^{4a} /Y ^{4b} | Y ⁵ | Y ⁶ |
|--------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|
| 100 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | H | H | D |

| | | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|
| 107 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | H | H | H |
| 155 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | H | H | H |
| 115 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | H | H |
| 131 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | H | H | H |
| 147 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | H | H |
| 148 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | H | D |
| 151 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | H | H | H |
| 159 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | H | H | H |
| 203 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | D | H |
| 215 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | D | H |
| 347 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | D | H |
| 359 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | D | H |
| 383 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | D | H |

[69] В некоторых вариантах осуществления соединения выбирают из любого из соединений, представленных в таблице 4 (выше), где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[70] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, когда Y^{1a} или Y^{1b} является дейтерием, уровень включения дейтерия в каждом Y^{1a} или Y^{1b}, обозначенном как дейтерий, составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99%.

[71] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, когда Y^{2a} или Y^{2b} является дейтерием, уровень включения дейтерия в каждом Y^{2a} или Y^{2b}, обозначенном как дейтерий, составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99%.

[72] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, когда Y^{3a} или Y^{3b} является дейтерием, уровень включения дейтерия в каждом Y^{3a} или Y^{3b}, обозначенном как дейтерий, составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99%.

[73] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, когда Y^{4a} или Y^{4b} является дейтерием, уровень включения дейтерия в каждом Y^{4a} или Y^{4b}, обозначенном как дейтерий, составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99%.

[74] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, когда Y⁵ является дейтерием, уровень включения дейтерия в каждом Y⁵,

дейтерия в каждом R^2 , обозначенном как дейтерий, составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99%.

[83] В другом наборе вариантов осуществления любой атом, не обозначенный как дейтерий в любом из описанных в настоящем документе вариантов осуществления, присутствует в своем природном изотопном содержании.

[84] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению включение дейтерия в каждом указанном атоме дейтерия составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99%.

[85] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению по меньшей мере один из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород, R^1 представляет собой $-CH_2D$, $-CHD_2$ или $-CD_3$, или R^2 представляет собой $-CH_2D$, $-CHD_2$ или $-CD_3$.

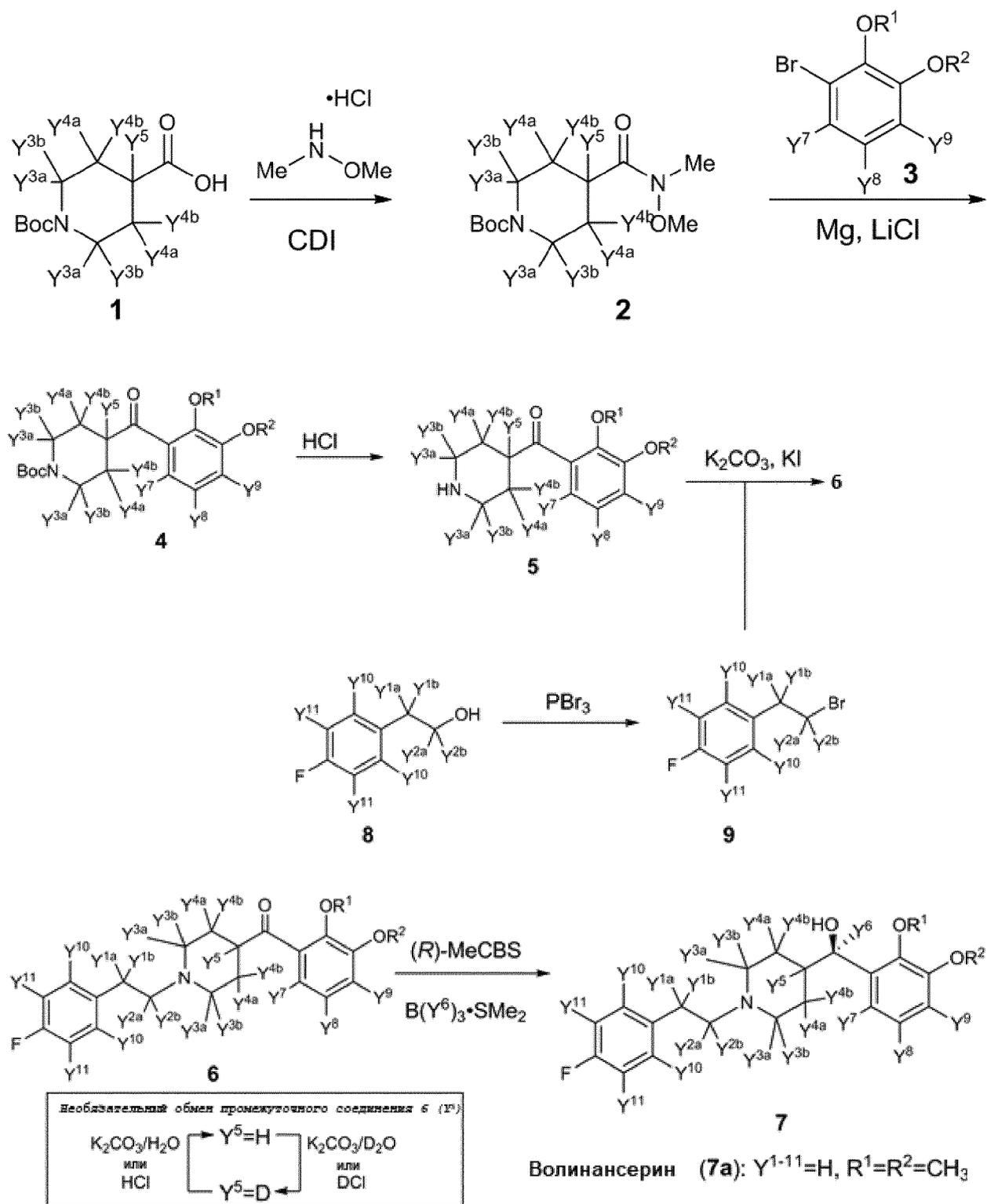
[86] Синтез соединений со структурной формулой (I) может быть легко осуществлен химиками-синтетиками с обычной квалификацией со ссылкой на примеры синтеза и примеры, раскрытые в настоящем документе. Соответствующие методики, аналогичные тем, которые используются для получения соединений со структурной формулой (I) и их промежуточных соединений, раскрыты, например, в патентной публикации США № 2005/0,261,341; Huck, L., et. al., *Org. Lett.*, 2017, 19, 3747-3750; Reddy, B. P., et. al., WO 2017017630 A1; Winkler, M., et. al., *Adv. Synth. Cat.*, 2007, 8+9, 1475-1480; Barker, O., et. al., WO 2012035023 A1; Ratton, S., et. al., EP0037353A1; Huet, L., et. al., *Synlett*, 2012, 23, 1230-1234; Senaweera, S., et. al., *Chem. Comm.*, 2017, 53, 7545-7548; Shaik, S., et. al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, 126, 36-51; Mahtab, R., et. al., *J. Chem. Pharm. Sci.*, 2014, 7, 34-38; Sakamuri, S., et. al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 495-500.

[87] Такие способы могут быть проведены с использованием соответствующих дейтерированных и необязательно других изотопсодержащих реагентов и/или промежуточных соединений для синтеза соединений, описанных в настоящем документе, или с использованием стандартных методик синтеза, известных в данной области техники, для введения изотопов атомов в химическую структуру.

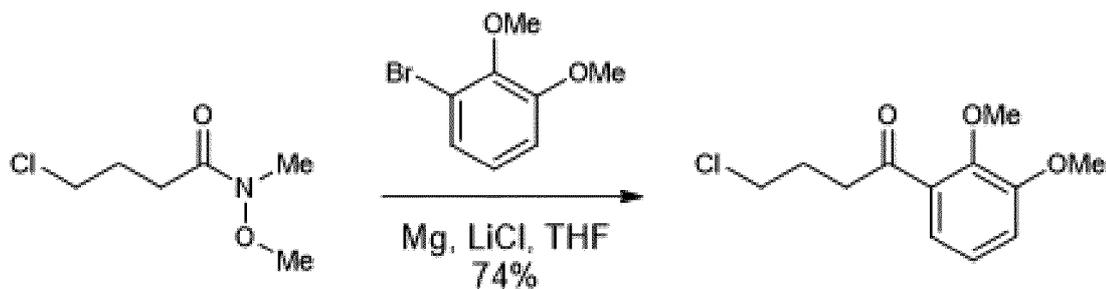
[88] Пример синтеза

Подходящий способ синтеза соединений со структурной формулой (I) изображен на схеме 1

Схема 1.



[89] Синтез волинансерина (7a) описан Laux с сотр. в патентной публикации США № 2005/0261341 и начинается с превращения карбоновой кислоты **1** в соответствующий амид Вайнреба **2** путем обработки метоксиметиламином и CDI (карбонилдиимдазолом). Реакция **2** с реактивом Гриньяра, полученным из арилбромида **3**, затем дает кетон **4**. Это модификация пути, описанного Laux с сотр. для получения аналогов волинансерина с асимметричным дейтерированием в положениях R¹, R², Y⁷, Y⁸ и Y⁹. Ниже показан пример, иллюстрирующий реакцию между предлагаемым арилом Гриньяра и амидом Вайнреба, как описано у Huck, L., et. al., Org. Lett., 2017, 19, 3747-3750.



[90] Удаление Вос-защитной группы с последующей реакцией с алкилбромидом 9 (полученным в одну стадию из первичного спирта 8) затем дает кетон 6, который легко превращается в волинансерин путем асимметрического восстановления с использованием боран-диметилсульфида в присутствии хирального катализатора ((*R*)-Метил-CBS).

[91] Можно использовать финальный процесс обмена промежуточного соединения 6 (используя $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{D}_2\text{O}$ или DCl) для получения высокого процентного содержания D в положении Y^5 до окончательного асимметрического восстановления. В альтернативном варианте, взаимодействие промежуточного продукта 6 с $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{D}_2\text{O}$ или HCl может служить для полного деобогащения положения Y^5 , если на этой стадии требуются высокое процентное содержание H.

[92] Как показано выше, осуществление доступа к дейтерированным аналогам, представленным на схеме 1, требует следующих синтетических промежуточных соединений и реагентов: 1, 3, 8 и $\text{BD}_3 \cdot \text{SMe}_2$. Хотя реагент $\text{BD}_3 \cdot \text{SMe}_2$ можно приобрести в Cambridge Isotope Laboratories, доступ к дейтерированным аналогам промежуточных соединений 1, 3 и 8 требует индивидуального синтеза из коммерчески доступных дейтерированных предшественников и реагентов, как показано на схемах 2-4 ниже.

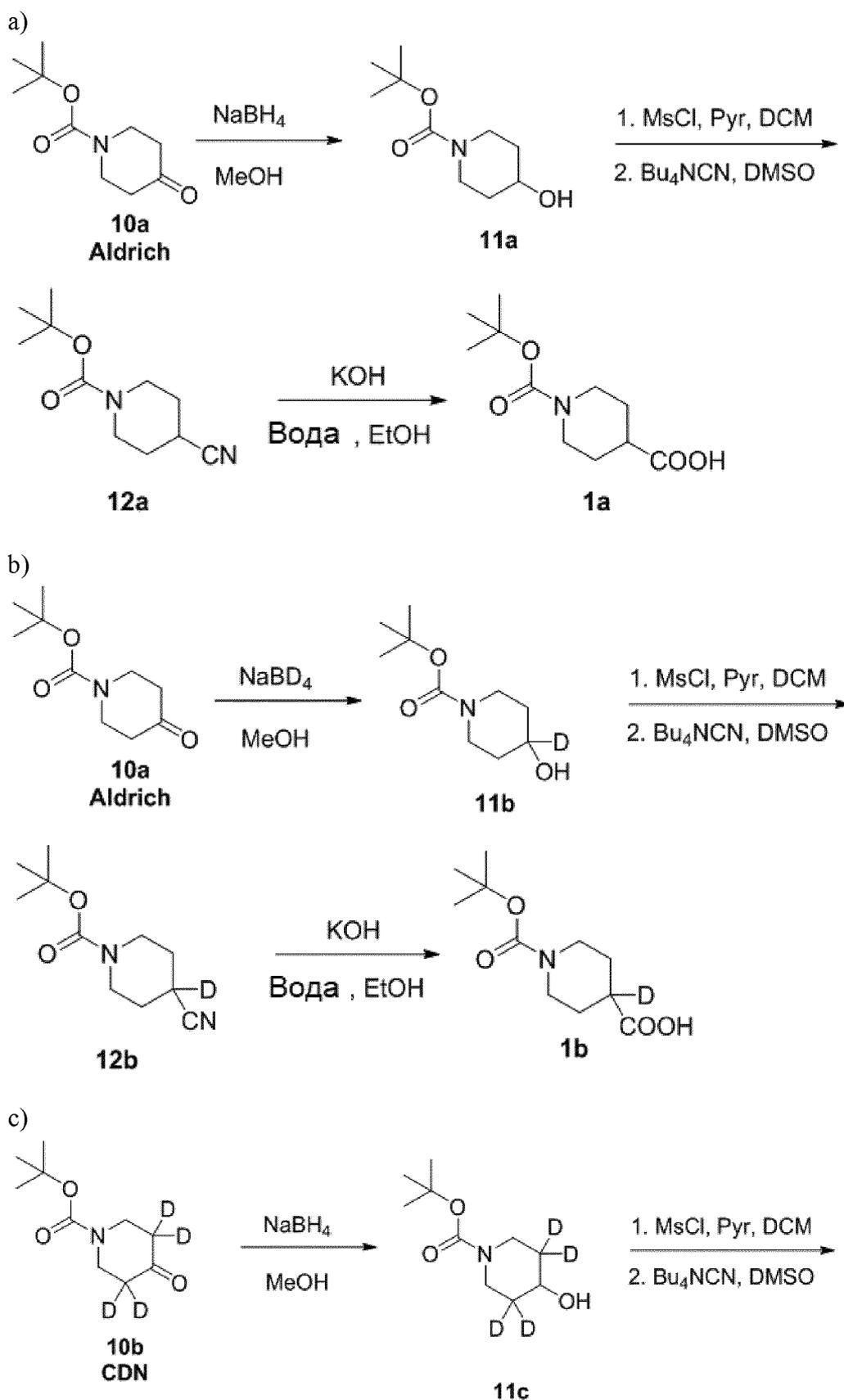
[93] Синтез полностью противевого аналога карбоновой кислоты 1 ($1a$, $\text{Y}^{3a}=\text{Y}^{3b}=\text{Y}^{4a}=\text{Y}^{4b}=\text{Y}^5=\text{H}$) показан на схеме 2a, приведенной ниже. Первая стадия в синтезе включает восстановление кетона 10a (коммерчески доступного от Sigma Aldrich) путем обработки боргидридом натрия (NaBH_4) в соответствии с методикой, описанной Reddy et. al. в WO 2017/017630A1. Полученный спирт 11a затем превращают в нитрил 12a с помощью двухстадийной методики, описанной в Winkler et. al., *Adv. Synth. Cat.*, **2007**, 8+9,1475-1480. Нитрил 12a затем гидролизуют до карбоновой кислоты 1a путем обработки водным гидроксидом калия, следуя методике, описанной Barker et. al. в WO 2012/035023A1 для гидролиза структурно подобного соединения. Замена боргидрида натрия на схеме 2a бордейтеридом натрия (NaBD_4 (99% D), коммерчески доступным от Cambridge Isotope Laboratories), затем дает 1b ($\text{Y}^{3a}=\text{Y}^{3b}=\text{Y}^{4a}=\text{Y}^{4b}=\text{H}$, $\text{Y}^5=\text{D}$) (схема 2b).

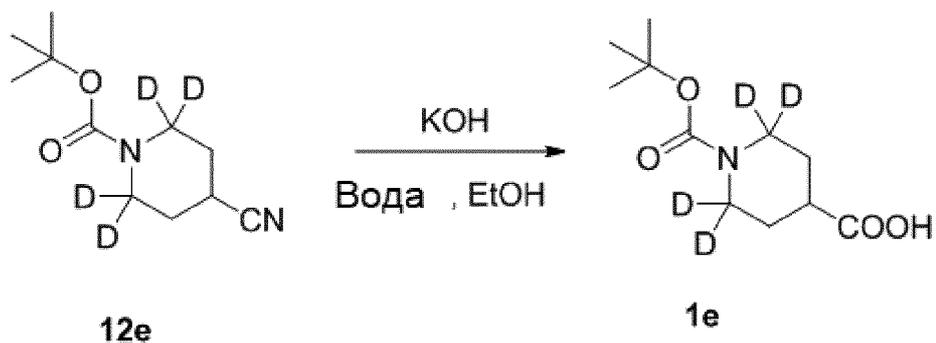
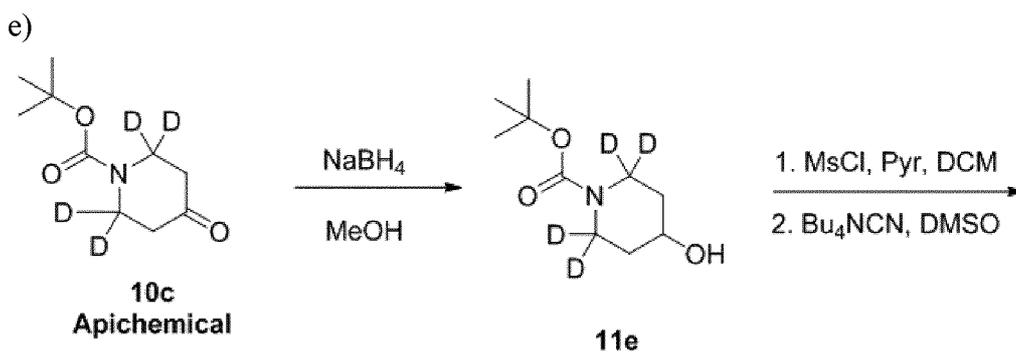
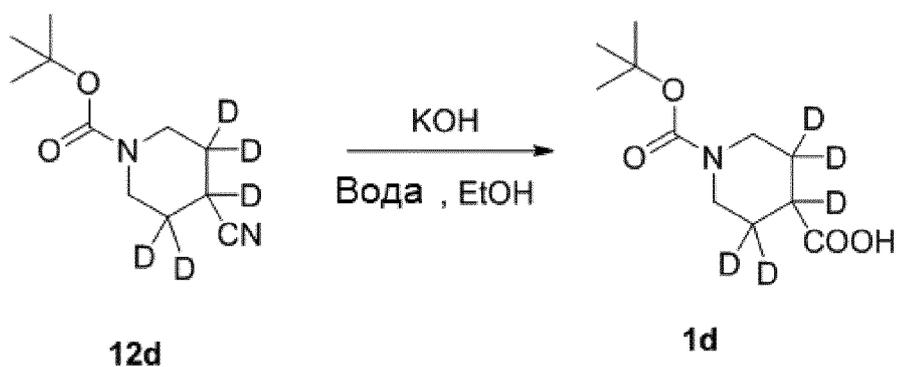
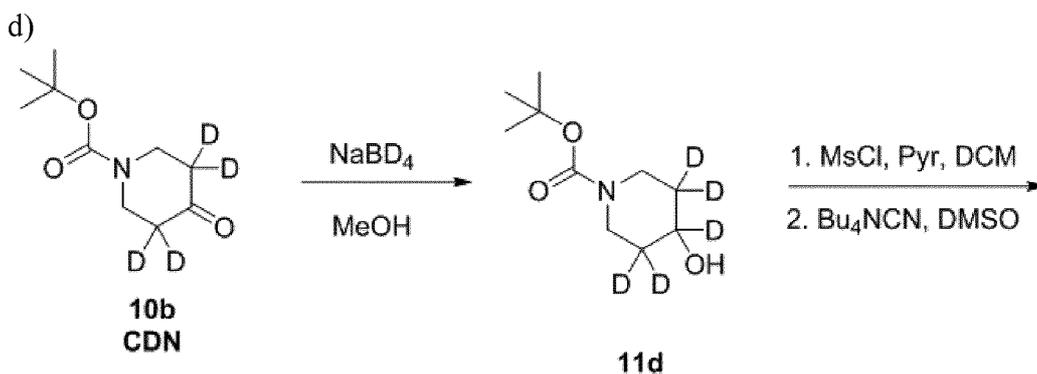
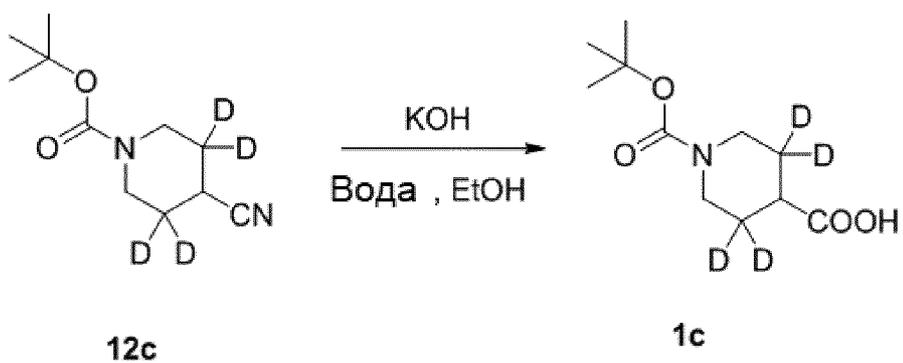
[94] Остальные аналоги (1c-1h) могут быть получены аналогичным образом, начиная с соответствующим образом меченого коммерчески доступного исходного материала (10b (99% D), доступного от CDN Isotopes, 10c (95-98% D), доступного от APIChemical, и 10d (98% D), доступного от CombiPhos), как показано на схемах 2c-2h ниже.

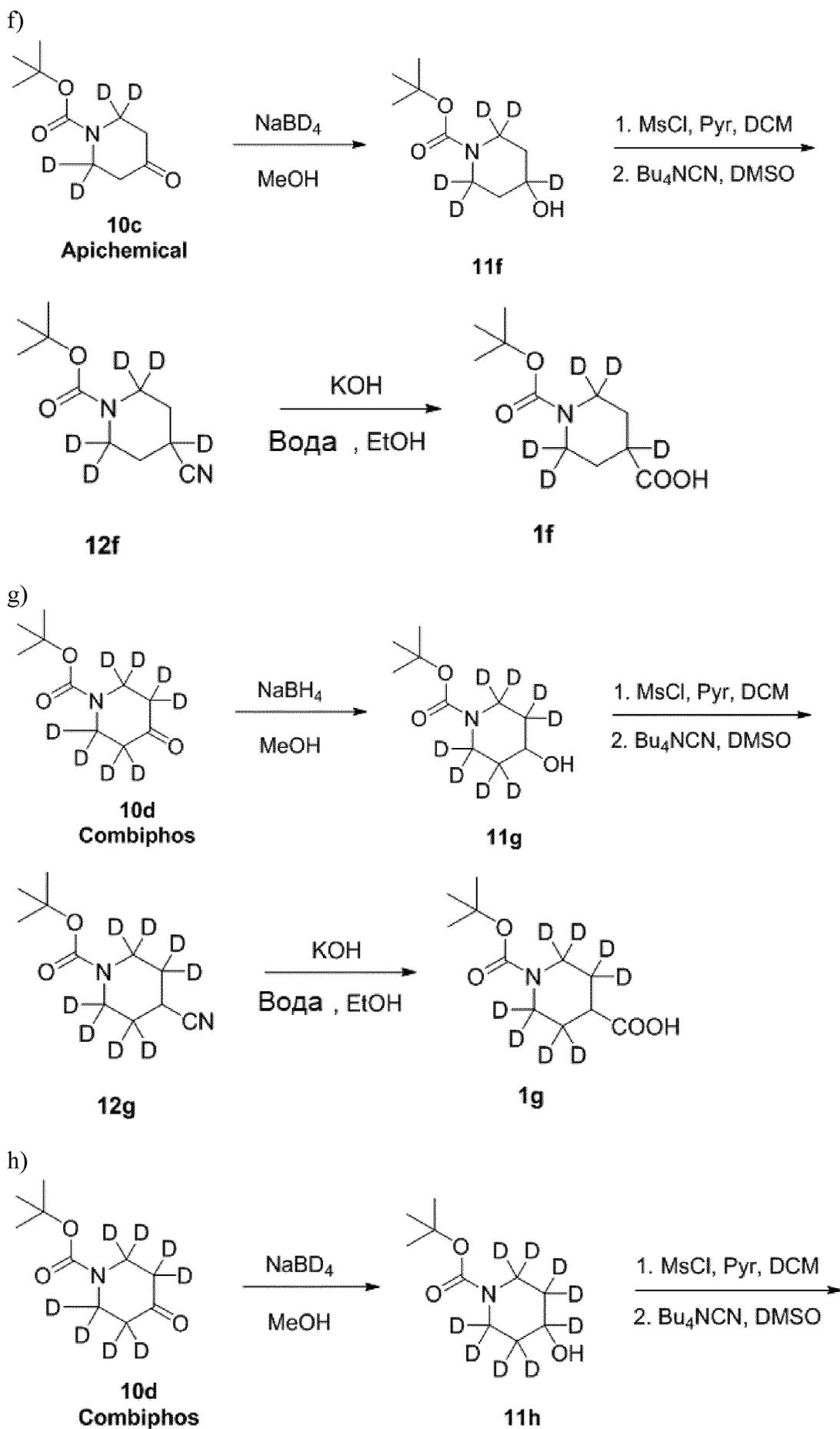
[95] Использование соответственно дейтерированных реагентов позволяет включать дейтерий в положения Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} и Y^5 соединения со структурной формулой (I)

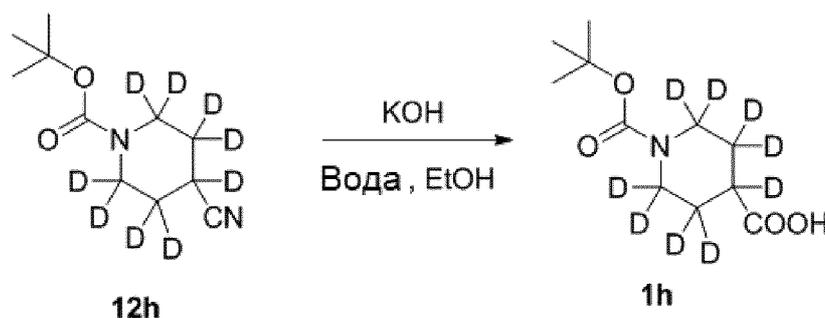
(например, соединения 7) или любого подходящего промежуточного соединения, например, с примерно 90%-м, примерно 95%-м, примерно 97%-м, примерно 98%-м или примерно 99%-м включением дейтерия в любое из Y^{3a}, Y^{3b}, Y^{4a}, Y^{4b} и Y⁵.

Схема 2. Синтез промежуточных соединений 1a-1h







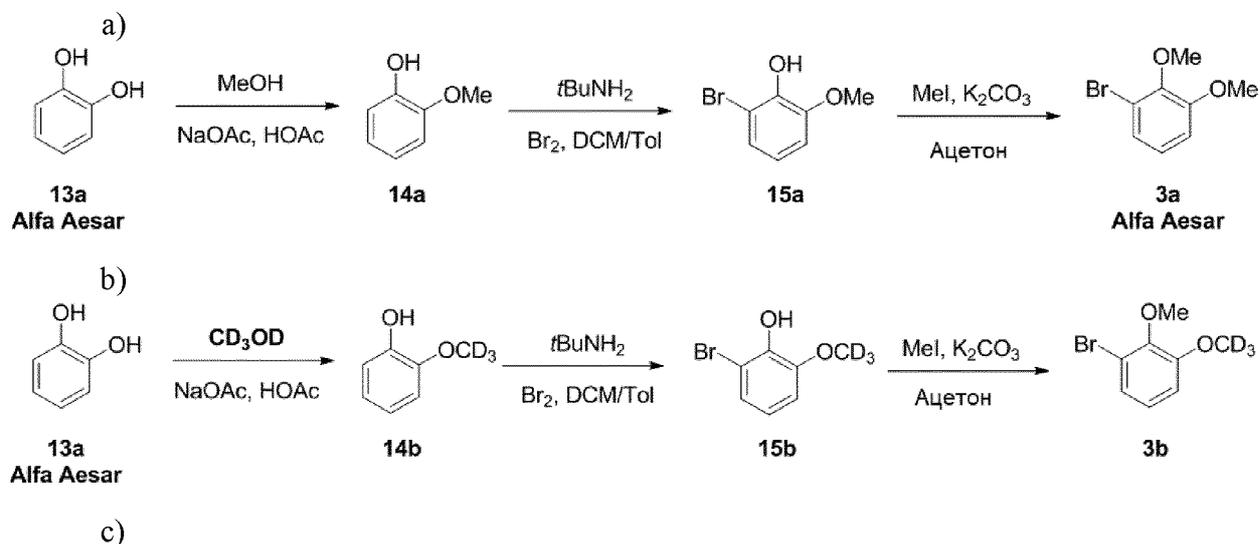


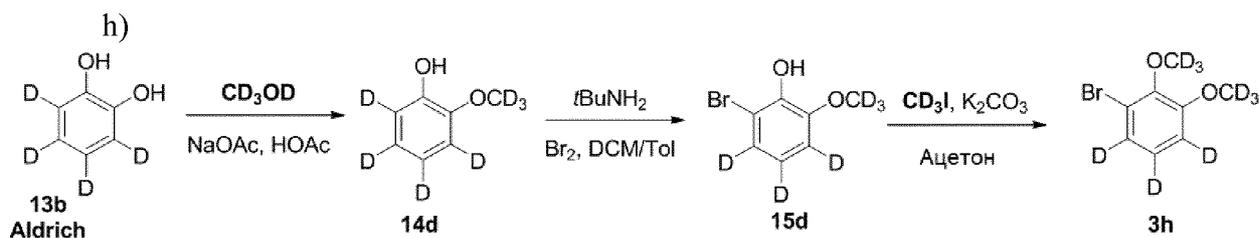
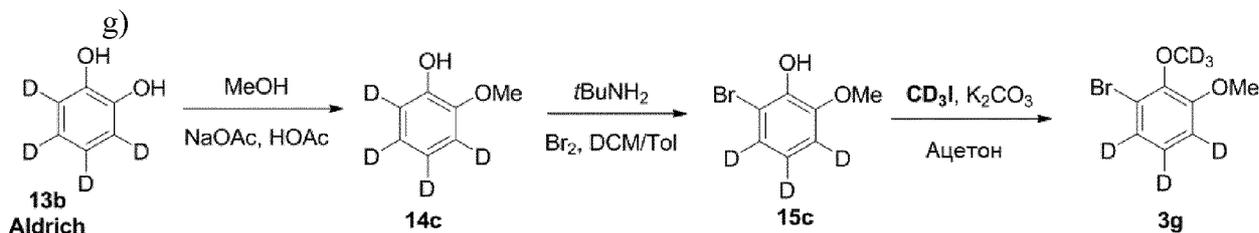
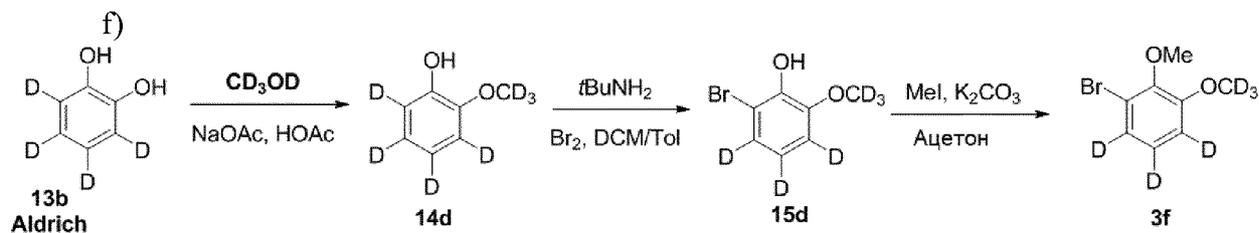
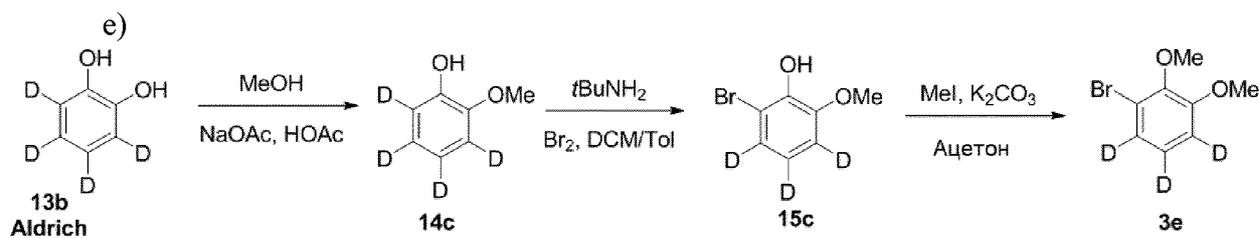
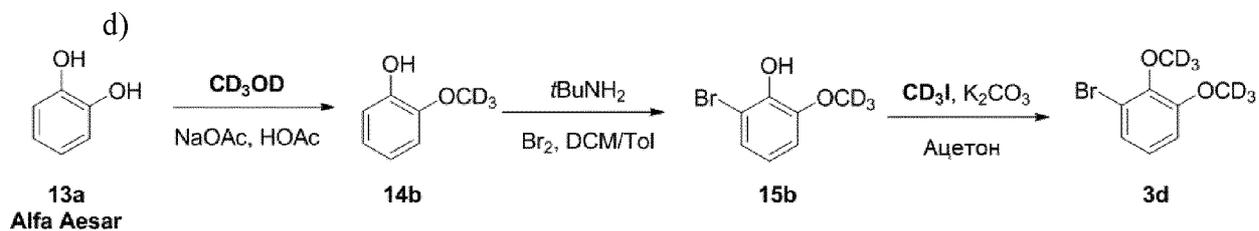
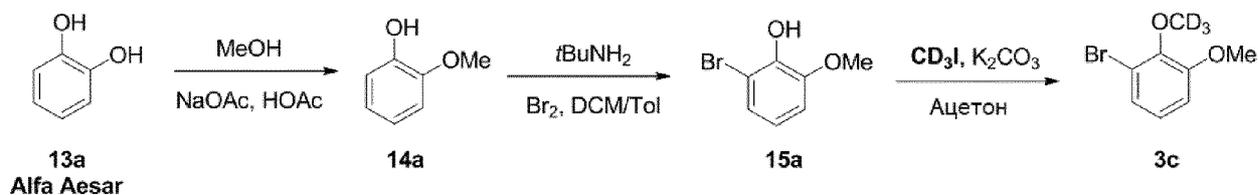
[96] Хотя полностью протиевый аналог арилбромида 3 (3a, $Y^7=Y^8=Y^9=H$; $R^1=R^2=CH_3$) коммерчески доступен от Alfa Aesar, его получение с помощью методик, описанных в литературе, показано на схеме 3a. Первая стадия в последовательности включает взаимодействие катехина (13a, коммерчески доступного от Alfa Aesar) с метанолом в присутствии ацетата натрия и уксусной кислоты с образованием монометилового эфира 14a, как описано Ratton, S. et. al. в европейском патенте № 0037353A1. Как проиллюстрировано в Huet, L. et. al., *Synlett*, **2012**, 23, 1230-1234, полученный в результате фенол можно превратить в 3a посредством двухстадийного процесса, включающего бромирование с последующим алкилированием метилиодидом.

[97] Остальные аналоги (3b-3h) могут быть получены по общему пути, показанному на схеме 3a, начиная либо с катехина (13a) или d_4 -катехина (13b (96% D), коммерчески доступного от Aldrich), при необходимости замещая d_4 -метанолом (99,8% D, коммерчески доступным от Aldrich) метанол и/или d_3 -метилиодидом (99,5% D, коммерчески доступным от Aldrich) метилиодид (схемы 3b-3h).

[98] Использование соответствующим образом дейтерированных реагентов позволяет включать дейтерий в положения Y^7 , Y^8 , Y^9 , R^1 и R^2 соединения со структурной формулой (I) (например, соединения 7) или любого подходящего промежуточного соединения, например, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% включения дейтерия в любое из положений Y^7 , Y^8 , Y^9 , R^1 и R^2 .

Схема 3. Синтез промежуточных соединений 3a-3h





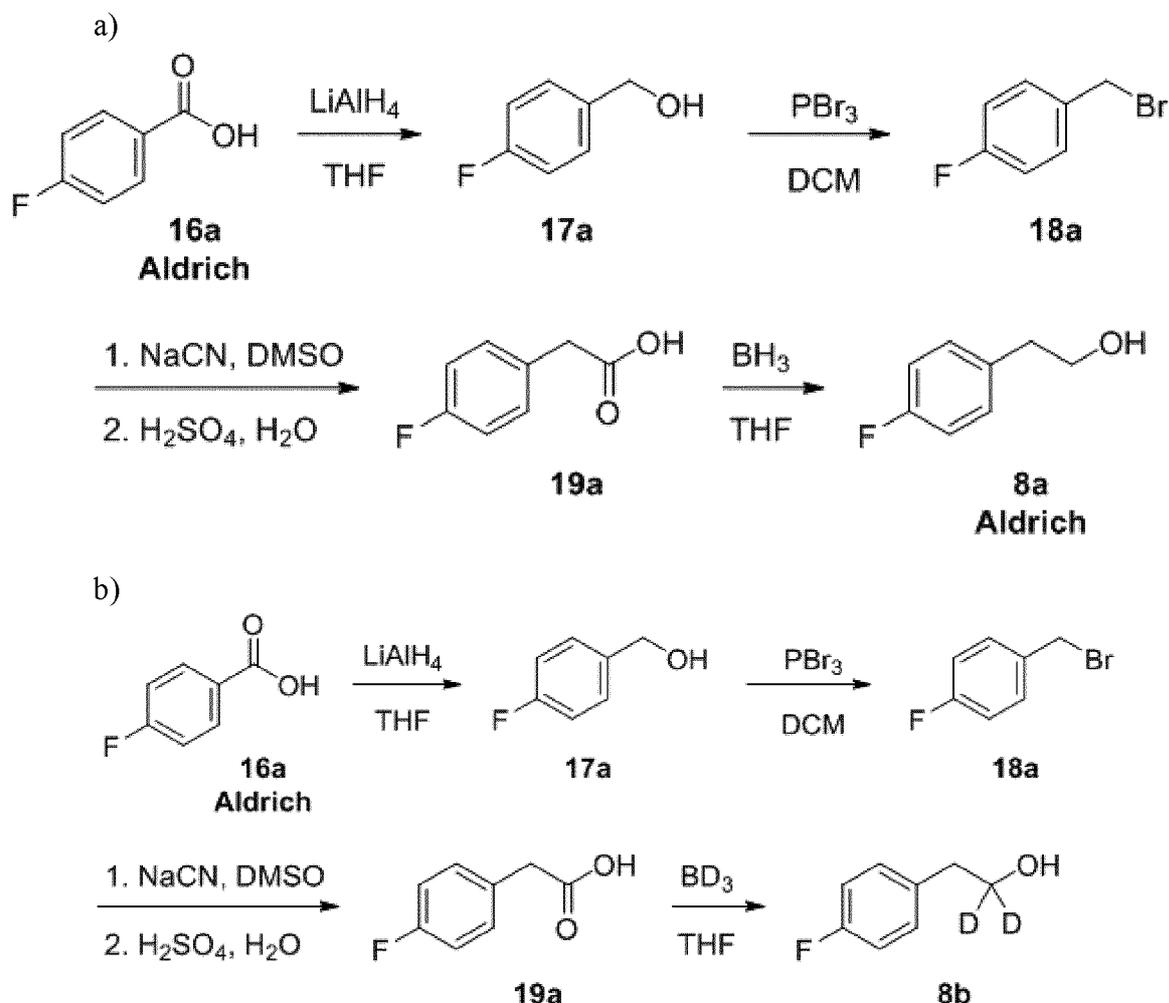
[99] Хотя полностью противеый аналог первичного спирта 8 ($Y^{1a}=Y^{1b}=Y^{2a}=Y^{2b}=Y^{10}=Y^{11}=H$) коммерчески доступен от Aldrich, его получение с помощью методик, описанных в литературе, показано на схеме 4а. Первая стадия в последовательности включает восстановление 4-фторбензойной кислоты (16а, коммерчески доступной от Aldrich) алюмогидридом лития с получением бензилового спирта 17а по способу, описанному в Senaweera et. al., *Chem. Comm.*, **2017**, *53*, 7545-7548. Последующая обработка трибромидом фосфора, как описано в Shaik et. al., *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *126*, 36-51, затем дает алкилбромид 18а, который затем превращают в карбоновую кислоту 19а путем двухстадийной методики, опубликованной Mahtab et. al., *J.*

Chem. Pharm. Sci., **2014**, 7, 34-38. Наконец, первичный спирт **8a** получают восстановлением карбоновой кислоты **19a** бораном в соответствии с методикой Sakamuri et. al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 495-500.

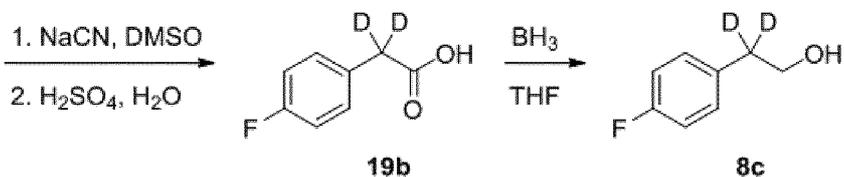
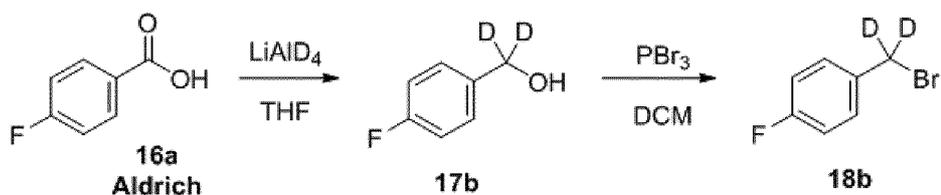
[100] Остальные аналоги (**8b-8h**) могут быть получены по общему пути, показанному на схеме 4а, исходя из 4-фторбензойной кислоты (**16a**) или *d*₄-4-фторбензойной кислоты (**16b** (99% D), коммерчески доступной от CDN Isotopes), при необходимости замещая LiAlD₄ (98% D, коммерчески доступным от Cambridge Isotope Laboratories) LiAlH₄ и/или BD₃ (98% D, коммерчески доступным от Cambridge Isotope Laboratories) BH₃ (схемы **8b-8h**).

[101] Использование соответственно дейтерированных реагентов позволяет включать дейтерий в положения Y^{1a}, Y^{1b}, Y^{2a}, Y^{2b}, Y¹⁰ и Y¹¹ соединения формулы I (например, соединения **7**) или любого подходящего промежуточного соединения, например, примерно 90%, примерно 95%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% включения дейтерия в любое положение Y^{1a}, Y^{1b}, Y^{2a}, Y^{2b}, Y¹⁰ и Y¹¹.

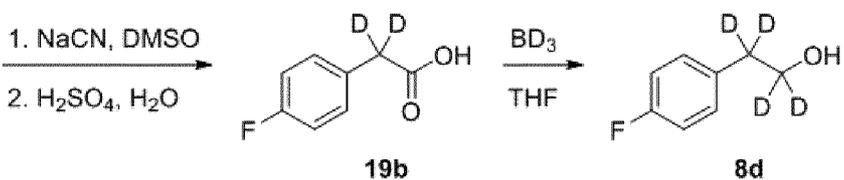
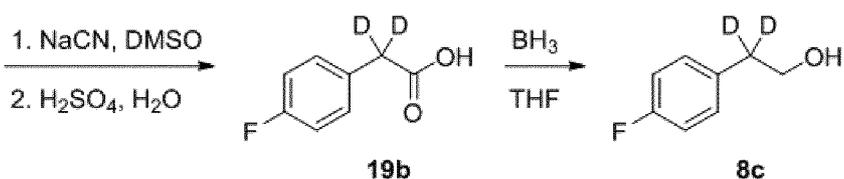
Схема 4. Синтез промежуточных соединений **8a-8h**



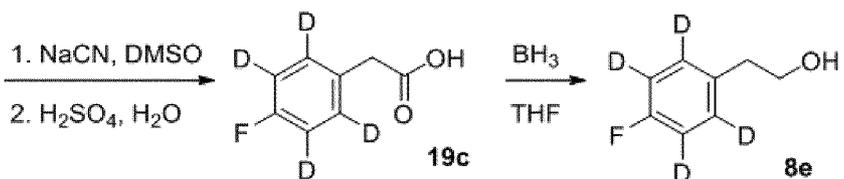
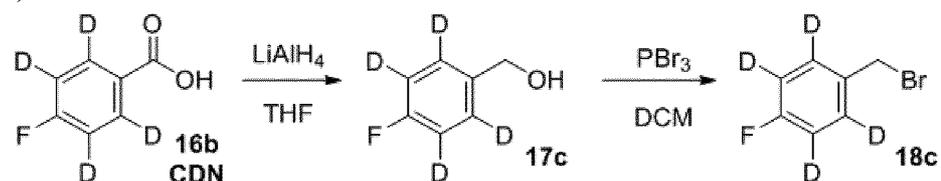
c)



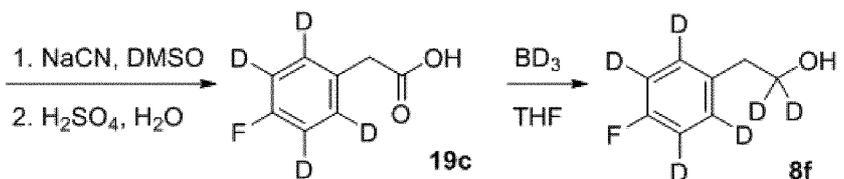
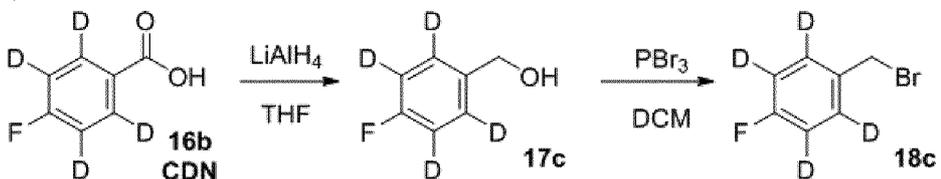
d)



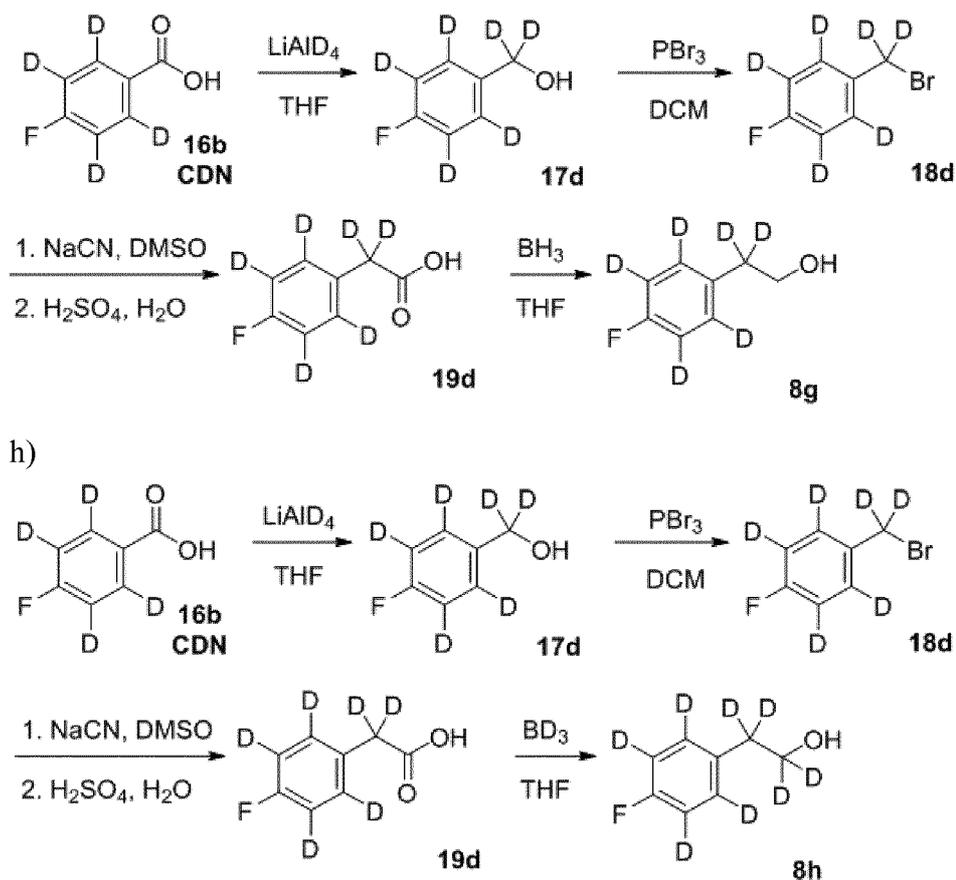
e)



f)

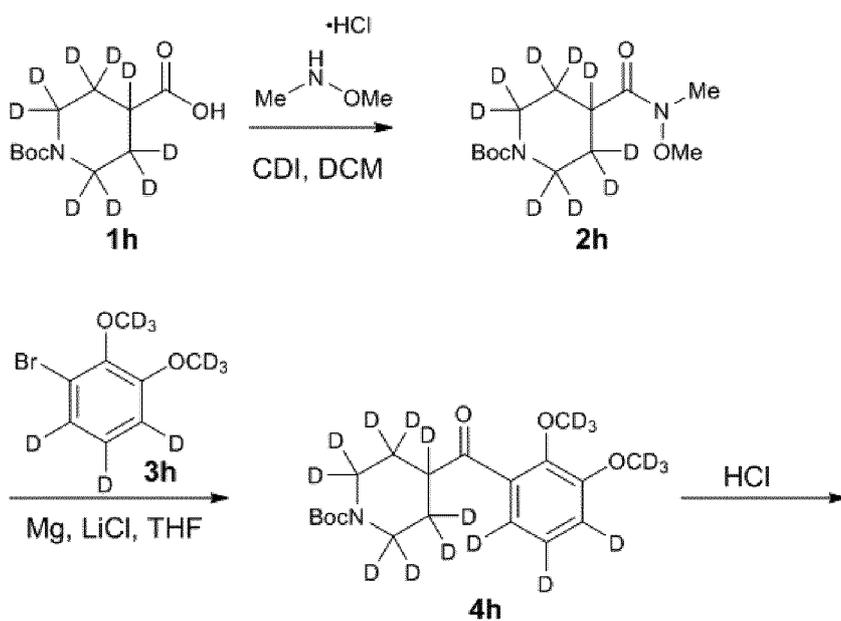


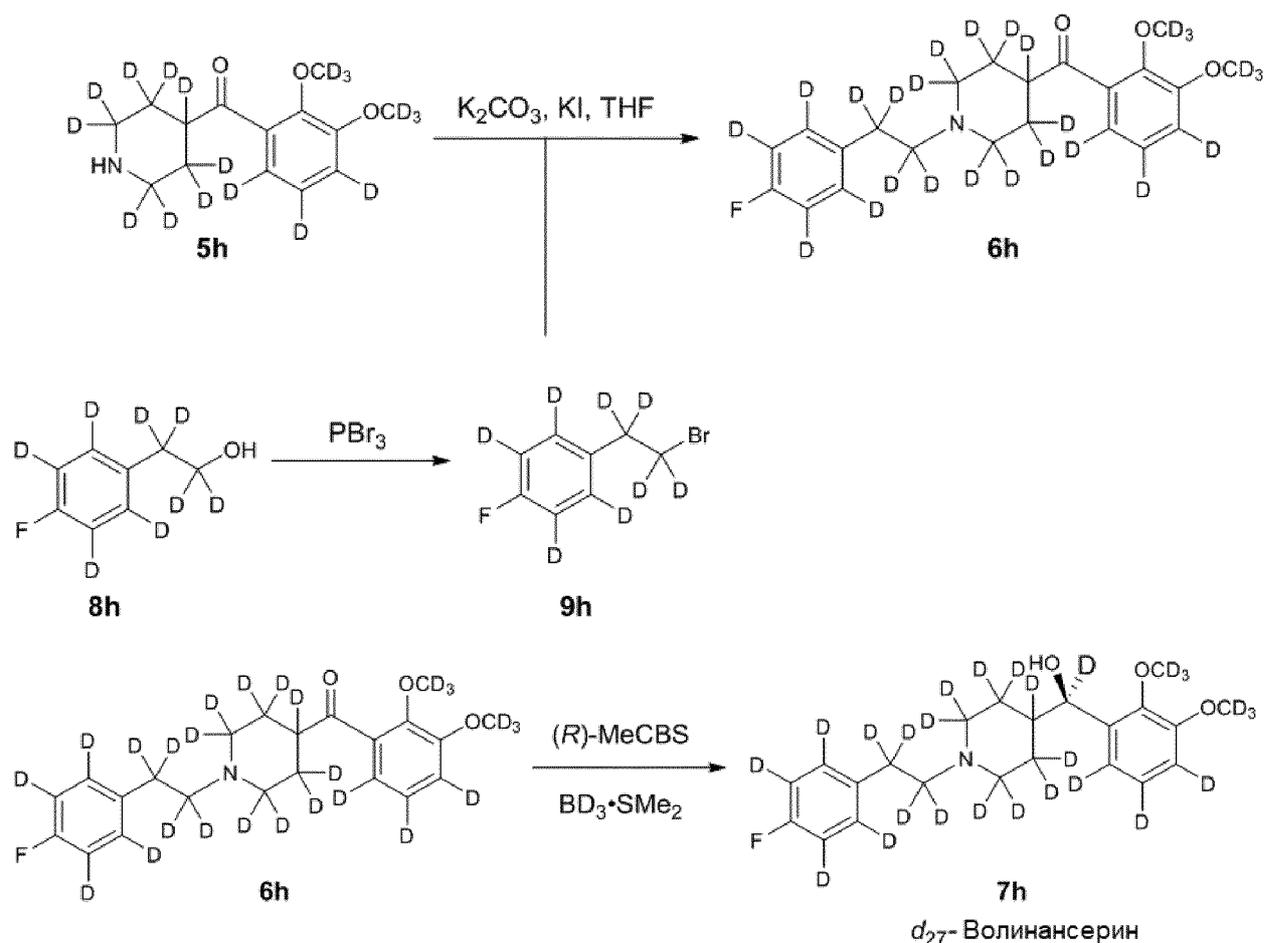
g)



[102] Предлагаемый синтез d_{27} -волинансерина (**7h**) изображен на схеме 5 ниже в качестве типового примера с использованием дейтерированных промежуточных соединений, описанных в настоящем документе.

Схема 5. Типовой синтез d_{27} -волинансерина (**7h**)





[103] Использование соответствующим образом дейтерированных реагентов позволяет включать дейтерий в положения Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 соединения со структурной формулой (I) или любого подходящего промежуточного соединения, например, примерно 90%, примерно 95%, примерно 97% или примерно 99% включения дейтерия в любое положение Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и/или R^2 .

[104] Конкретные подходы и соединения, показанные выше, не являются ограничивающими. Химические структуры в приведенных в настоящем документе схемах показывают переменные, которые таким образом определяются в соответствии с определениями химической группы (фрагменты, атомы и т.д.) в соответствующем положении в формулах соединений в настоящем документе, независимо от того, указываются ли они одинаковыми названиями переменных (те. R^1 , R^2 , R^3 и т.д.) или нет. Пригодность химической группы в структуре соединения для использования при синтезе другого соединения находится в компетенции специалиста в данной области.

[105] Дополнительные способы синтеза соединений со структурной формулой (I) и их синтетических предшественников, включая те, которые не показаны в явном виде на схемах в данном описании, находятся в компетентности специалистов-химиков со средним уровнем знаний в данной области. Способы, описанные в настоящем документе, могут также дополнительно включать стадии, либо до, либо после стадий, описанных в настоящем документе, для добавления или удаления подходящих защитных групп для того,

чтобы в конечном счете обеспечить возможность синтеза соединений по настоящему изобретению. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть осуществлены в альтернативных последовательности или порядке, чтобы получить требуемые соединения. Синтетические химические превращения и методики использования защитных групп (защита и снятие защиты), пригодные для синтеза подходящих соединений, известны в данной области и включают, например, методики, описанные в Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L., et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and Paquette, L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и их последующих изданиях.

[106] Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные в настоящем изобретении, представляют собой только такие комбинации, которые приводят к образованию стабильных соединений.

Композиции

[107] Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество соединения со структурной формулой (I) (например, по первому или второму варианту осуществления или любому варианту осуществления или аспекту его осуществления, описанным выше) или со структурной формулой (II), или к фармацевтически приемлемой соли указанного соединения; и фармацевтически приемлемый носитель. Носитель (носители) является фармацевтически приемлемым в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и, в случае фармацевтически приемлемого носителя, не является вредным для реципиента в количестве, используемом в лекарственном средстве.

[108] Фармацевтически приемлемые переносчики, адъюванты и носители, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбосиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

[109] Если требуется, растворимость и биодоступность соединений по настоящему изобретению в фармацевтических композициях может быть повышена способами, хорошо известными в данной области техники. Один способ включает применение липидных наполнителей в композиции. См. "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; и "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and

Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples,” Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

[110] Другим известным способом усиления биодоступности является применение аморфной формы соединения по настоящему изобретению, необязательно в составе с поллоксамером, таким как LUTROL™ И PLURONIC™ (BASF Corporation), или блоксополимерами этиленоксида и пропиленоксида. См. патент США 7014866; и патентные публикации США 20060094744 и 2006007950.

[111] Фармацевтические композиции по изобретению включают композиции, пригодные для перорального, ректального, назального, местного (включая трансбуккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное и интрадермальное) способа введения. В некоторых вариантах осуществления соединения по формулам настоящего изобретения вводят трансдермально (например, с использованием трансдермального пластыря или ионтофоретических методов). Другие составы могут быть легко представлены в стандартной лекарственной форме, например, таблетки, капсулы с замедленным высвобождением и липосомы, и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. См. например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000).

[112] Такие способы получения включают стадию объединения с молекулой, которая должна быть введена, ингредиентов, таких как носитель, который составляет один или несколько вспомогательных ингредиентов. Обычно композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания действующих ингредиентов с жидкими носителями, липосомами или тонко измельченными твердыми носителями или с обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта.

[113] Другой вариант осуществления представляет собой фармацевтическую композицию с контролируемым высвобождением, содержащую соединение со структурной формулой (I) (например, по любому варианту осуществления или аспекту варианта осуществления, описанных в настоящем документе).

[114] В одном аспекте фармацевтических композиций с контролируемым высвобождением фармацевтическая композиция с контролируемым высвобождением дополнительно включает агент (агенты), контролирующее высвобождение, и, необязательно, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[115] Агенты, контролирующее высвобождение, могут быть выбраны из агентов, контролирующих гидрофильное высвобождение, агентов, контролирующих гидрофобное высвобождение, или их смесей.

[116] Агенты, контролирующее гидрофильное высвобождение, выбирают из, но не ограничиваются ими, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГЭЦ), полиэтиленоксида, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, ксантановой камеди, гуаровой смолы, хитозана и его производных, карбомера, каррагинана, карбоксиметилцеллюлозы, альгината

натрия, полигликозилированных глицеридов, полиэтиленгликоля или их смеси.

[117] Агенты, контролирующие гидрофобное высвобождение, выбирают из, но не ограничиваются ими, дисперсии поливинилацетата, этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, пропионата целлюлозы (низшего, среднего или высокого молекулярного веса), ацетата пропионата целлюлозы, бутирата ацетата целлюлозы, фталата ацетата целлюлозы, триацетата целлюлозы, полиметилметакрилата, полиэтилметакрилата, полибутилметакрилата, полиизобутилметакрилата, и полигексилметакрилата, полиизодецилметакрилата, полилаурилметакрилата, полифенилметакрилата, полиметилакрилата, полиизопропилакрилата, полиизобутилакрилата, полиоктадецилакрилата, восков, таких как пчелиный воск, карнаубский воск, парафиновый воск, микрокристаллический воск и озокерит; жирных спиртов, такие как цетостеариловый спирт, стеариловый спирт, цетиловый спирт и миристиловый спирт, и сложных эфиров жирных кислот, таких как глицерилмоноостеарат, глицерилмоноолеат, ацелированные моноглицериды, тристеарин, трипальмитин, цетиловые эфиры воска, глицерилпальмитостеарата, глицерилбегената или гидрогенизированных растительных масел.

[118] Количество агента, контролирующего высвобождение, может составлять от примерно 5% до примерно 95% по весу композиции, более типично, от примерно 25% до примерно 75% по весу композиции и, более предпочтительно, от примерно 35% до примерно 65% по весу композиции.

[119] Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, разбавители, связующие, солубилизирующие агенты, улучшающие растворение агенты, порообразующие агенты, осмотические агенты, газообразующие агенты, смазывающие вещества и способствующие скольжению агенты (глитанты), известные специалистам в данной области.

[120] Другой вариант осуществления представляет собой фармацевтическую композицию с контролируемым высвобождением, содержащую соединение со структурной формулой (I) (или любой вариант осуществления или аспект варианта осуществления соединения со структурной формулой (I)), агент, контролирующий высвобождение, выбранный из агента, контролирующего гидрофильное высвобождение, агента, контролирующего гидрофобное высвобождение, и их смесей, и, необязательно, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[121] Другой вариант осуществления представляет собой фармацевтическую композицию с контролируемым высвобождением, содержащую соединение со структурной формулой (I) (или любой вариант осуществления или аспект варианта осуществления соединения со структурной формулой (I)), агент, контролирующий высвобождение, выбранный из агента, контролирующего гидрофильное высвобождение, агента, контролирующего гидрофобное высвобождение, и их смесей, и, необязательно, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где агента, контролирующий гидрофильное высвобождение выбирают из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ),

гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ), полиэтиленоксида, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, ксантановой смолы, гуаровой смолы, хитозана и его производных, карбомера, каррагинана, карбоксиметилцеллюлозы, альгината натрия, полигликозилированных глицеридов, полиэтиленгликоля и их смеси.

[122] Другой вариант осуществления представляет собой фармацевтическую композицию с контролируемым высвобождением, содержащую соединение со структурной формулой (I) (или любой вариант осуществления или аспект варианта осуществления соединения со структурной формулой (I)), агент, контролирующий высвобождение, выбранный из агента, контролирующего гидрофильное высвобождение, агента, контролирующего гидрофобное высвобождение, и их смесей, и, необязательно, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где агента, контролирующего гидрофобное высвобождение выбирают из дисперсии поливинилацетата, этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, пропионата целлюлозы (низшего, среднего или высокого молекулярного веса), ацетата пропионата целлюлозы, бутирата ацетата целлюлозы, фталата ацетата целлюлозы, триацетата целлюлозы, полиметилметакрилата, полиэтилметакрилата, полибутилметакрилата, полиизобутилметакрилата и полигексилметакрилата, полиизодецилметакрилата, полилаурилметакрилата, полифенилметакрилата, полиметилакрилата, полиизопропилакрилата, полиизобутилакрилата, полиоктадецилакрилата, восков, таких как пчелиный воск, карнаубский воск, парафиновый воск, микрокристаллический воск и озокерит; жирных спиртов, такие как цетостеариловый спирт, стеариловый спирт, цетиловый спирт и миристиловый спирт, и сложных эфиров жирных кислот, таких как глицерилмоноостеарат, глицеролмоноолеат, ацелированные моноглицериды, тристеарин, трипальмитин, цетиловые эфиры воска, глицерилпальмитостеарата, глицерилбегената или гидрогенизированных растительных масел.

[123] В патентной заявке США n 2013/0143897, опубликованной 6 июня 2013, описаны фармацевтические композиции с контролируемым высвобождением, содержащие блонансерин. В описанных композициях блонансерин может быть замещен соединениями со структурной формулой (I) (или любым вариантом или аспектом варианта осуществления соединения со структурной формулой (I)) с образованием фармацевтических композиций с контролируемым высвобождением соединений по настоящему изобретению.

[124] В некоторых вариантах осуществления соединение вводят перорально. Композиции по настоящему изобретению, пригодные для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество действующего ингредиента; порошка или гранул; раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; жидкой эмульсии масло-в-воде; жидкой эмульсии вода-в-масле; упакованных в липосомы; или в виде болюса и т.п. Мягкие желатиновые капсулы могут быть пригодными для использования в таких суспензиях, которые могут выгодно увеличивать скорость абсорбции соединения.

[125] В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул подходящие разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда водные суспензии вводят перорально, действующий ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании могут быть добавлены некоторые подслащающие и/или ароматизирующие и/или красящие агенты.

[126] Композиции, пригодные для перорального введения, включают леденцы, содержащие ингредиенты в ароматизированной основе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; и пастилки, содержащие действующий ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахарозу и аравийскую камедь.

[127] Композиции, пригодные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные вещества, которые делают препарат изотоническим с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Композиции могут быть представлены в виде разовых или многодозовых контейнеров, например закрытых ампул и флаконов, и могут храниться с я в лиофилизированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Растворы и суспензии для немедленного введения могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

[128] Такие растворы для инъекций могут быть представлены в форме, например, стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Эта суспензия может быть приготовлена в соответствии с методиками, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов (таких как, например, Tween 80) и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, представлены маннит, вода, раствор Рингера И изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно-или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны для приготовления препаратов для инъекций, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель длинноцепочечный спирт или диспергирующий агент.

[129] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить в

форме суппозитория для ректального введения. Эти композиции могут быть получены путем смешивания соединения по настоящему изобретению с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением действующих компонентов. Такие материалы включают, но не ограничиваются ими, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[130] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут вводиться в виде интраназального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, хорошо известными в области фармацевтики, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для усиления биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизующих или диспергирующих агентов, известных в данной области техники. См. например, Rabinowitz JD и Zaffaroni AC, патент США № 6803031, выданный на Alexza Molecular Delivery Corporation.

[131] Местное введение фармацевтических композиций по настоящему изобретению особенно полезно, когда желаемое лечение включает в себя области или органы, легко доступные для местного применения. Для местного нанесения на кожу фармацевтическая композиция должна быть изготовлена в виде подходящей мази, содержащей действующие компоненты, суспендированные или растворенные в носителе. Носители для местного введения соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, соединение полиоксиэтиленполиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. В альтернативном варианте, фармацевтическая композиция может быть изготовлена в виде подходящего лосьона или крема, содержащего действующее соединение, суспендированное или растворенное в носителе. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, восковые цетиловые эфиры, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно также вводить местно в нижние отделы кишечного тракта с помощью ректального суппозитория или в виде подходящей композиции для клизмы. Местные трансдермальные пластыри и ионофоретическое введение также включены в данное изобретение.

[132] Применение рассматриваемых терапевтических средств может быть локальным, так чтобы их можно было вводить в интересующем месте. Для того, чтобы обеспечить присутствие рассматриваемых композиций в представляющем интерес участке, могут использоваться различные способы, такие как инъекция, применение катетеров, троакаров, капсул, геля Pluonic, стентов, полимеров для пролонгированного высвобождения лекарственных средств или других устройств, которые обеспечивают доступ к внутренним органам.

[133] Таким образом, в соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть включены в композиции для покрытия

имплантируемого медицинского устройства, такого как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты или катетеры. Подходящие покрытия и общий способ изготовления имплантируемых устройств с покрытием известны в данной области и приведены в качестве примеров в патентах США №№ 6099562, 5886026 и 5304121. Покрытия обычно представляют собой биосовместимые полимерные материалы, такие как гидрогелевый полимер, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочную кислоту, этиленвинилацетат и их смеси. Покрытия необязательно могут быть дополнительно покрыты подходящим верхним слоем фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их комбинаций для придания композиции свойства контролируемого высвобождения. Покрытия для инвазивных устройств должны быть включены в определение фармацевтически приемлемого носителя, адьюванта или носителя, поскольку эти термины используются в настоящем документе.

[134] В соответствии с другим вариантом осуществления изобретение относится к способу нанесения покрытия на имплантируемое медицинское устройство, включающему стадию контактирования указанного устройства с композицией покрытия, описанной выше. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что покрытие устройства будет происходить до имплантации млекопитающему.

[135] В соответствии с другим вариантом осуществления изобретение относится к способу импрегнирования имплантируемого устройства для высвобождения лекарственного средства, включающему стадию контактирования указанного устройства для высвобождения лекарственного средства с соединением или композицией по настоящему изобретению. Имплантируемые устройства для высвобождения лекарственного средства включают, но не ограничиваются ими, биологически разлагаемые полимерные капсулы или буллиты, неразлагаемые, позволяющие диффузию полимерные капсулы и биологически разлагаемые полимерные пластины.

[136] В соответствии с другим вариантом осуществления изобретение относится к имплантируемому медицинскому устройству, покрытому соединением или композицией, содержащей соединение по настоящему изобретению, так что указанное соединение является терапевтически активным.

[137] В соответствии с другим вариантом осуществления изобретение относится к имплантируемому устройству для высвобождения лекарственного средства, пропитанному или содержащему соединение или композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению, так что указанное соединение высвобождается из указанного устройства и является терапевтически активным.

[138] Когда орган или ткань являются доступными вследствие удаления из тела пациента, такой орган или ткань могут быть погружены в среду, содержащую композицию по настоящему изобретению, композиция по настоящему изобретению может быть нанесена на орган, или композиция по настоящему изобретению может быть нанесена любым другим удобным способом.

[139] В другом варианте осуществления композиция по настоящему изобретению

дополнительно включает один или несколько дополнительных терапевтических агентов. Дополнительный терапевтический агент может быть выбран из любого соединения или терапевтического агента, которые, как известно, имеют или которые демонстрируют преимущественные свойства при введении с соединением, имеющим такой же механизм действия, как волинансерин. Такие агенты включают те, которые указаны как полезные в комбинации с волинансерином, включая, но не ограничиваясь ими, эсциталопрам.

[140] Предпочтительно, чтобы дополнительный терапевтический агент представлял собой агент, пригодный для лечения заболевания или состояния, выбранного из психоза, шизофрении (включая хроническую шизофрению), шизоаффективного расстройства, болезни Паркинсона (включая психоз при болезни Паркинсона), деменции с тельцами Леви, нарушения сна (включая бессонницу), возбуждения, расстройства настроения (включая депрессию), тромбоэмболического расстройства, аутизма, синдрома гиперактивности и дефицита внимания.

[141] В одном варианте осуществления дополнительным терапевтическим агентом является эсциталопрам.

[142] В другом варианте осуществления изобретение относится к отдельным лекарственным формам соединения по настоящему изобретению и одного или нескольких из вышеописанных дополнительных терапевтических агентов, где соединение и дополнительный терапевтический агент ассоциированы друг с другом. Термин «ассоциированный», используемый в настоящем документе, означает, что отдельные лекарственные формы упакованы вместе или иным образом связаны друг с другом таким образом, что совершенно очевидно, что отдельные лекарственные формы предназначены для совместной продажи и введения (например, с интервалом менее чем 24 часов при введении, последовательно или одновременно).

[143] В фармацевтических композициях по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению присутствует в эффективном количестве. Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» относится к количеству, которое при введении по надлежащей схеме лечения является достаточным для лечения целевого заболевания.

[144] Термин «субъект, нуждающийся в этом», относится к субъекту, имеющему или диагностируемому как имеющий заболевание или состояние, выбранное из психоза, шизофрении (включая хроническую шизофрению), шизоаффективного расстройства, болезни Паркинсона (включая психоз при болезни Паркинсона), деменции с тельцами Леви, нарушения сна (включая бессонницу), возбуждения, расстройства настроения (включая депрессию), тромбоэмболического расстройства, аутизма, синдрома гиперактивности и дефицита внимания, или имеющему риск сохранения или развития такого заболевания или расстройства.

[145] Взаимосвязь доз для животных и человека (исходя из миллиграммов на квадратный метр поверхности тела) описана в Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep*, 1966, 50: 219. Площадь поверхности тела может быть приблизительно определена по росту и весу

субъекта. См. например, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

[146] В одном варианте осуществления эффективное количество соединения по настоящему изобретению может составлять от 0,4 мг до 4 мг, от 0,2 мг до 10 мг или от 0,02 мг до 20 мг. В предпочтительном варианте осуществления эффективное количество составляет 2 мг.

[147] В одном варианте осуществления эффективное количество соединения по настоящему изобретению может составлять от 0,4 мг/день до 4 мг/день, от 0,2 мг/день до 10 мг/день или от 0,02 мг/день до 20 мг/день. В предпочтительном варианте осуществления эффективное количество составляет 2 мг/день.

[148] В одном варианте осуществления эффективное количество соединения по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от 0,008 мг/кг до 0,08 мг/кг, от 0,004 мг/кг до 0,2 мг/кг, от 0,0004 мг/кг до 0,4 мг/кг. В предпочтительном варианте осуществления эффективное количество составляет 0,04 мг/кг.

[149] В одном варианте осуществления эффективное количество соединения по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от 0,008 мг/кг в день до 0,08 мг/кг в день, от 0,004 мг/кг в день до 0,2 мг/кг в день, от 0,0004 мг/кг в день до 0,4 мг/кг в день. В предпочтительном варианте осуществления эффективное количество составляет 0,04 мг/кг в день.

[150] Эффективное количество можно вводить один или два раза в день, через день, еженедельно или раз в две недели. В предпочтительных вариантах осуществления эффективное количество вводят один раз в день. Эффективные дозы также будут варьировать, как известно специалистам в данной области, в зависимости от заболеваний, подлежащих лечению, тяжести заболевания, пути введения, пола, возраста и общего состояния здоровья субъекта, используемого вспомогательного вещества, возможности совместного использования с другими методами лечения, такими как применение других агентов, и решения лечащего врача. Например, для руководства по выбору эффективной дозы можно обратиться к инструкции по применению волинансерина.

[151] Для фармацевтических композиций, которые содержат один или несколько дополнительных терапевтических агентов, эффективное количество дополнительного терапевтического агента составляет приблизительно от 20% до 100% от дозы, обычно используемой в режиме монотерапии с использованием только этого агента. Предпочтительно, чтобы эффективное количество составляло от примерно 70% до 100% от нормы для монотерапевтической дозы. Обычные монотерапевтические дозы этих дополнительных терапевтических агентов хорошо известны в данной области техники. См. например, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), полное содержание каждой из которых приведено в настоящем документе путем ссылки.

[152] Некоторые из дополнительных терапевтических агентов, указанных выше, могут действовать синергически с соединениями настоящего изобретения. В случае

синергизма это позволяет снизить эффективную дозу дополнительного терапевтического агента и/или соединения по настоящему изобретению относительно тех, которые необходимы при монотерапии. Это дает преимущество минимизации токсических побочных эффектов либо дополнительного терапевтического агента, либо соединения по настоящему изобретению, синергетически улучшая эффективность, улучшая легкости введения или применения, и/или снижая общие затраты на получение и изготовления соединения.

[153] Способы лечения

[154] В других вариантах осуществления изобретение относится к способу антагонистического или обратного агонистического воздействия на активность серотонинового 5-HT_{2A}-рецептора в клетке, включающему в себя контактирование клетки с одним или несколькими соединениями со структурной формулой (I) (например, по любому варианту осуществления или аспекту его варианта) или со структурной формулой (II) или с их фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетку вводят в контакт *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетку вводят в контакт *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетку вводят в контакт *ex vivo*.

[155] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения заболевания, которое предпочтительно лечат соединением со структурной формулой (I), у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя стадию введения субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по настоящему изобретению (включая фармацевтические композиции и фармацевтические композиции с контролируемым высвобождением, описанные в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления пациент является пациентом, нуждающимся в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

[156] В дополнительных вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболевания или состояния, выбранного из психоза, шизофрении (включая хроническую шизофрению), шизоаффективного расстройства, болезни Паркинсона (включая психоз при болезни Паркинсона), деменции с тельцами Леви, нарушения сна (включая бессонницу), возбуждения, расстройства настроения (включая депрессию), тромбоэмболического расстройства, аутизма, синдрома гиперактивности и дефицита внимания и любой их комбинации, содержащей соединение со структурной формулой (I) (например, по варианту осуществления или аспекту его осуществления, описанным в настоящем документе) или со структурной формулой (II), или его фармацевтически приемлемую соль.

[157] В дополнительных вариантах осуществления изобретение относится к соединению со структурной формулой (I) (например, по варианту или аспекту его варианта осуществления, описанным в настоящем документе) или со структурной формулой (II), или к его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении или профилактике

заболевания или состояния, выбранного из психоза, шизофрении (включая хроническую шизофрению), шизоаффективного расстройства, болезни Паркинсона (включая психоз при болезни Паркинсона), деменции с тельцами Леви, нарушения сна (включая бессонницу), возбуждения, расстройства настроения (включая депрессию), тромбоэмболического расстройства, аутизма, синдрома гиперактивности и дефицита внимания и любой их комбинации.

[158] В дополнительных вариантах осуществления изобретение относится к применению соединения со структурной формулой (I) (например, по варианту или аспекту его осуществления, описанным в настоящем документе) или со структурной формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, выбранного из психоза, шизофрении (включая хроническую шизофрению), шизоаффективного расстройства, болезни Паркинсона (включая психоз при болезни Паркинсона), деменции с тельцами Леви, нарушения сна (включая бессонницу), возбуждения, расстройства настроения (включая депрессию), тромбоэмболического расстройства, аутизма, синдрома гиперактивности и дефицита внимания и любой их комбинации.

[159] Заболевания, поддающиеся лечению описанными в настоящем документе способами лечения, хорошо известны в данной области и включают, но не ограничиваются этим, психоз, шизофрению (включая хроническую шизофрению), шизоаффективное расстройство, болезнь Паркинсона (включая психоз при болезни Паркинсона), деменцию с тельцами Леви, нарушения сна (включая бессонницу), возбуждение, расстройство настроения (включая депрессию), тромбоэмболическое расстройство, аутизм и синдром гиперактивности с дефицитом внимания.

[160] Определение субъекта, нуждающегося в таком лечении, может осуществляться по оценке самого субъекта или профессионального работника здравоохранения и может быть субъективным (например, исходя из мнения) или объективным (например, измеримым с помощью теста или диагностического способа).

[161] В другом варианте осуществления любой из вышеуказанных способов лечения включает дополнительную стадию совместного введения субъекту, нуждающемуся в этом, одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. Выбор дополнительного терапевтического агента может осуществляться из любого дополнительного терапевтического агента, который, как известно, пригоден для совместного введения с волинансерином. Выбор дополнительного терапевтического агента также зависит от конкретного заболевания или состояния, подлежащего лечению. Примерами дополнительных терапевтических агентов, которые могут быть использованы в способах по настоящему изобретению, являются те, которые изложены выше для применения в комбинированных композициях, включающих соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент.

[162] В частности, комбинированная терапия по настоящему изобретению включает совместное введение соединения со структурной формулой (I) (например, по варианту или

аспекту его осуществления, описанным в настоящем документе) или со структурной формулой (II), или фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения следующих состояний (с конкретным дополнительным терапевтическим агентом, указанным в скобках после показаний к применению): депрессия (эсциталопрам).

[163] Термин «вводимый совместно», используемый в настоящем документе, означает, что дополнительный терапевтический агент может быть введен вместе с соединением по настоящему изобретению как часть стандартной лекарственной формы (например, композиции по настоящему изобретению, содержащей соединение по изобретению и дополнительное терапевтическое средство, описанное выше) или в виде отдельных, многодозовых лекарственных форм. В альтернативном варианте, дополнительный агент может быть введен до, последовательно или после введения соединения по настоящему изобретению. При такой комбинированной терапии как соединения по настоящему изобретению, так и дополнительный терапевтический агент (агенты) вводят обычными способами. Введение субъекту композиции по настоящему изобретению, содержащей как соединение по изобретению, так и дополнительное терапевтическое средство, не препятствует отдельному введению субъекту такого же терапевтического агента, любого другого дополнительного терапевтического агента или любого соединения по настоящему изобретению в другое время в течение курса лечения.

[164] Эффективное количество этих дополнительных терапевтических агентов хорошо известно специалистам в данной области, и инструкцию по дозировке можно найти в патентах и опубликованных патентных заявках, указанных в настоящем документе, а также в Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), и других медицинских статьях. Однако в компетенцию специалиста в данной области входит способность определить оптимальный диапазон эффективного количества терапевтического агента.

[165] В одном варианте осуществления изобретения, когда пациенту вводят дополнительный терапевтический агент, эффективное количество соединения по настоящему изобретению меньше его эффективного количества, когда дополнительное терапевтическое средство не вводят. В другом варианте осуществления эффективное количество дополнительного терапевтического агента меньше, чем его эффективное количество, когда соединение по настоящему изобретению не вводят. Таким образом, нежелательные побочные эффекты, связанные с высокими дозами любого из агентов, могут быть минимизированы. Другие потенциальные преимущества (включая без ограничения улучшенные схемы лечения и/или сниженную стоимость лекарственного средства) будут очевидны для специалистов в данной области техники.

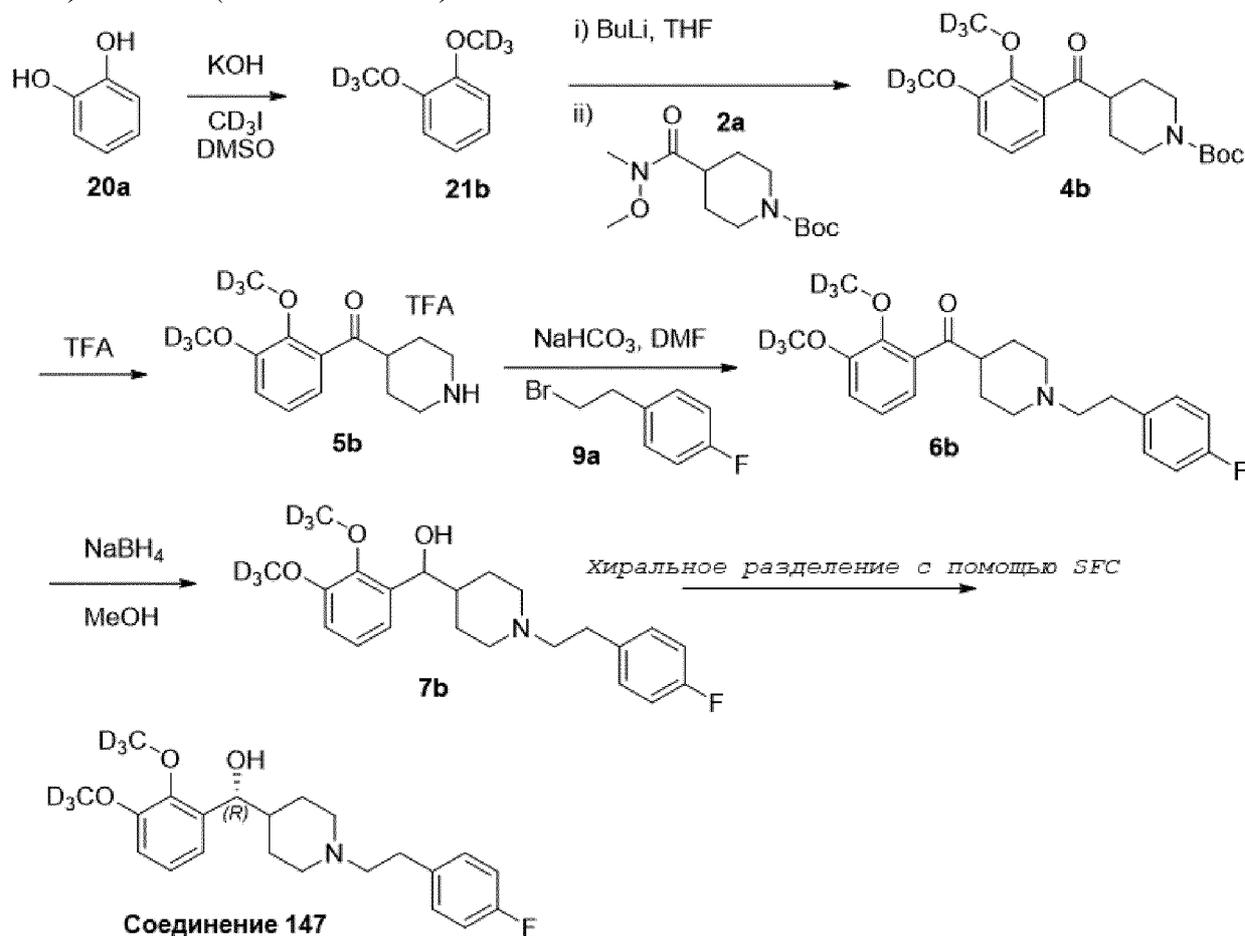
[166] В еще одном аспекте изобретение относится к применению соединения со структурной формулой (I) (например, по варианту или аспекту его осуществления, описанным в настоящем документе) или со структурной формулой (II), или его

фармацевтически приемлемой соли, по отдельности или совместно с одним или несколькими описанными выше дополнительными терапевтическими агентами в производстве лекарственного средства, либо в виде единой композиции, либо в виде отдельных лекарственных форм, для лечения у субъекта заболевания, расстройства или симптома, указанных выше. Другой аспект изобретения представляет собой соединение со структурной формулой (I) (например, по варианту или аспекту его осуществления, описанным в настоящем документе) или со структурной формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении у субъекта заболевания, расстройства или симптома, описанного в настоящем документе.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Синтез (*R*)-(2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)метанола (соединения 147).

Схема 6. Получение (*R*)-(2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)метанола (соединения 147)



[167] Стадия 1. 1,2-бис(метокси- d_3)бензол (21b). К раствору 1,2-дигидроксибензола (20a) (30 г, 272,5 ммоль) в безводном DMSO (250 мл) при комнатной температуре добавляли KOH (61,2 г, 1090 ммоль), а затем метилиодид- d_3 (42,4 мл, 681,1 ммоль, Sigma Aldrich, >99,5 ат.% D). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (4×600 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×1 л), сушили (над Na_2SO_4),

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили (в вакуумной печи), получая соединение 21b (36,4 г, 92%) в виде желтого масла.

[168] Трет-бутил-4-(2,3-бис(метокси- d_3)бензоил)пиперидин-1-карбоксилат (4b). Раствор 2,5 м *n*-бутиллития в гексане (50 мл, 125 ммоль) медленно добавляли к раствору 21b (18 г, 125 ммоль) в THF (230 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 часов, затем повторно охлаждали до 0°C. Раствор соединения 2a (34,0 г, 125 ммоль) в THF (400 мл) охлаждали до 0°C и медленно добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (400 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3×600 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (1×600 мл), сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали до желтого масла. Неочищенное вещество очищали хроматографией тремя порциями (система автоматизированной хроматографии Interchim, силикагелевый картридж SorbTech 330 г, элюция градиентом 5-20% EtOAc в гексане), получая соединение 4b (26,6 г, 60%) в виде прозрачного масла.

[169] Стадия 3. (2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(пиперидин-4-ил)метанон (5b). Смесь соединения 4b (26,6 г, 75 ммоль) и трифторуксусной кислоты (172 мл, 2240 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного масла. К смеси добавляли Et_2O (800 мл), получая белый осадок, который фильтровали, получая соединение 5b (26,5 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

[170] Стадия 4. (2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)метанон (6b). К раствору соединения 5b (5,0 г, 14,2 ммоль) в безводном DMF (66 мл) при комнатной температуре добавляли бикарбонат натрия (3,0 г, 35,5 ммоль), а затем соединение 9a (2,88 г, 14,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл), затем промывали водой (3×100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией (система автоматизированной хроматографии Interchim, силикагелевый картридж Biotage Sfär 60 г, элюция градиентом 0-5% МЕОН в CH_2Cl_2), получая соединение 6b (2,96 г, 55%) в виде коричневого масла.

[171] Стадия 5. (2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)метанол (7b). Боргидрид натрия (0,24 г, 6,37 ммоль) добавляли к раствору соединения 6b (0,80 г, 2,12 ммоль) в МЕОН (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли боргидрид натрия (0,16 г, 4,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли, и органический слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали

хроматографически (система автоматизированной хроматографии Interchim, силикагелевый картридж Interchim 25 г НР, элюция градиентом 0-10% MeOH в CH₂Cl₂), получая рацемическое соединение 7b (0,51 г, 64%) в виде белого твердого вещества.

[172] Хиральное разделение (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)метанола (соединения 147). Соединение 7b (0,44 г) очищали с помощью хиральной SFC (Chiralpak AD-H, 250×20 мм, 5 мм; 25% EtOH (0,1% диэтиламин/CO₂, 100 бар; скорость потока 65 мл/мин; длина волны 220 нм), получая ранее элюирующийся (*R*)-энантиомер в виде прозрачного масла (220 мг).

[173] Полученное прозрачное масло растирали с CH₂Cl₂ и гексаном, получая соединение 147 (212 мг, 96%) в виде белого твердого вещества.

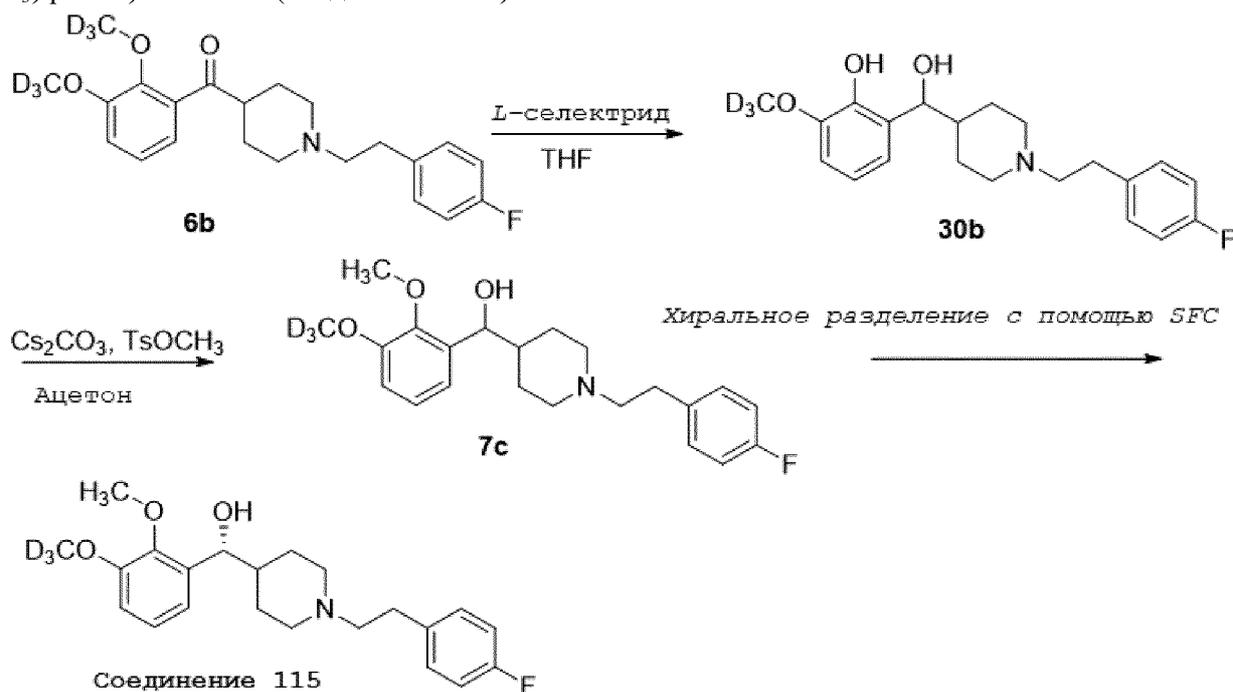
[174] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,26-1,53 (м, 3H), 1,68 (тд, J=3,9, 7,8, 11,6 Гц, 1H), 1,81-2,02 (м, 2H), 2,04-2,11 (м, 1H), 2,39 (шир.с, 1H), 2,46-2,58 (м, 2H), 2,70-2,82 (м, 2H), 2,92 (шир.д, J=12,0 Гц, 1H), 3,07 (шир.д, J=11,2 Гц, 1H), 4,63 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,81-7,00 (м, 4H), 7,01-7,07 (м, 1H), 7,13 (т, J=6,1 Гц, 2H). ЖХМС (способ: SorbTech C₁₈ AQ, 2,1×50 мм, 3 мкм; 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты за 14 минут при 4 мин удерживании; скорость потока: 0,7 мл/мин; длина волны 210 нм): время удерживания: 4,7 мин; 99,3% чистота; (ЭС-МС): *m/z*=380,2 ([M+H]⁺).

[175] Хиральная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG, 150 мм×4,6 мм, 3 мкм, способ: 100% EtOH; скорость потока: 0,8 мл/мин; длина волны: 230 нм): время удерживания: (*R*)-изомер: 4,1 мин, (*S*)-изомер: 5,3 мин; 99,9% ee.

[176] Оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ (2,14 г/100 мл MeOH) = +19,1°

Пример 2. Синтез (*R*)-(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)(2-метокси-3-(метокси-*d*₃)фенил)метанола (соединения 115).

Схема 7. Получение (*R*)-(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)(2-метокси-3-(метокси-*d*₃)фенил)метанола (соединения 115).



[177] Стадия 1. 2-(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)(гидрокси)метил)-6-(метокси- d_3)фенол (30b). 1,0 М раствор L-селектрида в THF (27 мл, 27 ммоль) добавляли к раствору соединения 6b (2,5 г, 7 ммоль) в безводном THF (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой (150 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали Et₂O (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Interchim, силикагелевый картридж Biotage 100 г, элюция градиентом 0-10% 0,3 М аммиака в МЕОН в CH₂Cl₂), получая соединение 30b (0,8 г, 33%) в виде белого твердого вещества.

[178] Стадия 2. (1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)(3-(метокси- d_3)-2-метоксифенил)метанол (7c). Карбонат цезия (1,2 г, 3,8 ммоль) добавляли к раствору 30b (680 мг, 1,9 ммоль) в ацетоне (60 мл) при комнатной температуре. Метил-4-метилбензолсульфонат (321 мг, 1,7 ммоль) добавляли при комнатной температуре в течение 4 часов в четырех частях. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, фильтровали через целит (10 г), и осадок на фильтре промывали CH₂Cl₂ (2×50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Interchim, КР-НН картридж Biotage 55 г, элюция градиентом 0-10% МЕОН в CH₂Cl₂). Полученное вещество повторно очищали, как описано выше, получая рацемическое соединение 7c (458 мг, 65%) в виде прозрачного масла.

[179] Хиральное разделение (*R*)-(1-(4-фторфенетил) пиперидин-4-ил)(2-метокси-3-(метокси- d_3)фенил)метанола (соединения 115). Соединение 7c (0,45 г) очищали с помощью хиральной SFC (AD-H, 250×20 мм, 5 мм; 25% EtOH (0,1% диэтиламин/CO₂, 100 бар; скорость потока 60 мл/мин; длина волны 220 нм), получая ранее элюирующийся (*R*)-энантиомер в виде прозрачного масла (230 мг). Полученное прозрачное масло растирали с CH₂Cl₂ и гексаном, получая соединение 115 (184 мг) в виде белого твердого вещества.

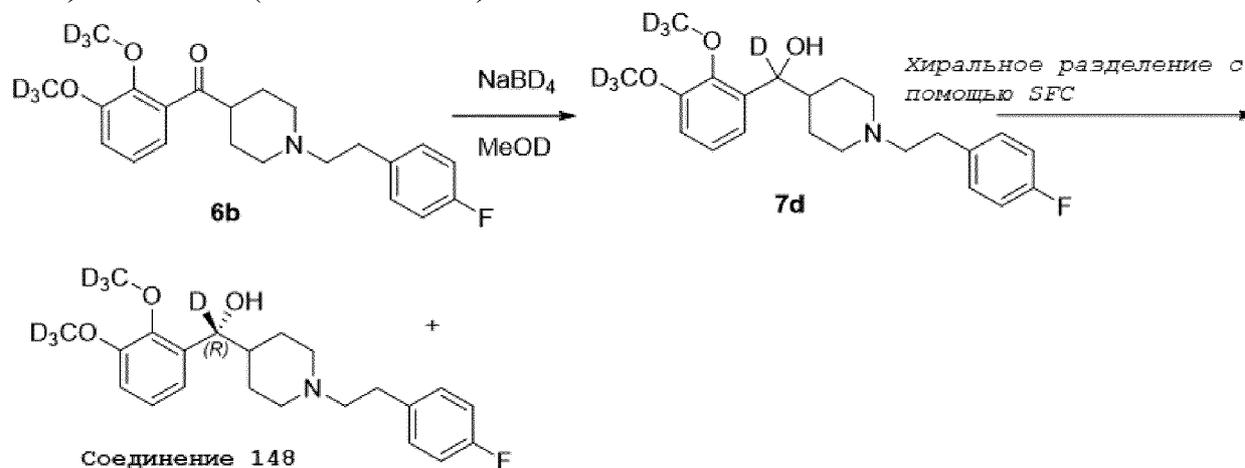
[180] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,24-1,33 (м, 1H), 1,33-1,43 (м, 1H), 1,44-1,54 (м, 1H), 1,68 (ттдт, J=3,9, 7,8, 11,6 Hz, 1H), 1,91 (дт, J=2,8, 11,5 Hz, 1H), 1,99 (дт, J=2,4, 11,6 Hz, 1H), 2,05-2,11 (м, 1H), 2,37 (шир.с, 1H), 2,49-2,56 (м, 2H), 2,73-2,81 (м, 2H), 2,93 (шир.д, J=10,9 Hz, 1H), 3,07 (шир.д, J=11,2 Hz, 1H), 3,87 (с, 3H), 4,63 (д, J=8,1 Hz, 1H), 6,84 (дд, J=1,5, 8,1 Hz, 1H), 6,89 (дд, J=1,5, 7,8 Hz, 1H), 6,91-6,98 (м, 2H), 7,02-7,08 (м, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H).

[181] ЖХМС (способ: колонка Atlantis T3, 2,1×50 мм, 3 мкм; 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты за 14 минут при 4 мин удерживании; скорость потока: 0,7 мл/мин; длина волны: 210 нм): время удерживания: 4,5 мин; 98,8% чистота; (ЭС-МС): $m/z=377,2$ ([M+H]⁺).

[182] Хиральная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG, 250 мм×4,6 мм, 5 мкм, способ: 100% EtOH; скорость потока: 1,0 мл/мин; длина волны: 230 нм): время удерживания: (*R*)-изомер: 4,8 мин, (*S*)-изомер: 5,8 мин; 98,9% ee.

Пример 3. Синтез (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)метан-*d*-ола (соединения 148).

Схема 8. Получение (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)метан-*d*-ола (соединения 148).



[183] Стадия 1. (2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)метан-*d*-ол (7d). Бородейтерид натрия (0,64 г, 15,12 ммоль, CIL, 99% D₄) добавляли к раствору соединения 6b (1,90 г, 5,04 ммоль) в MeOD (70 мл, Aldrich, 99,5 ат.% D) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 7d (2,4 г, количественный выход) в виде желтого масла.

[184] Хиральное разделение. (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)метан-*d*-ол (соединение 148). Соединение 7d (830 мг) очищали с помощью хиральной SFC (AD-H, 250×20 мм, 5 мм; 25% EtOH (0,1% диэтиламин/CO₂, 100 бар; скорость потока 65 мл/мин; длина волны 220 нм), получая ранее элюирующийся (*R*)-энантиомер в виде прозрачного масла (398 мг).

[185] Полученное прозрачное масло растирали с CH₂Cl₂ и гексаном, получая соединение 148 (286 мг) в виде белого твердого вещества.

[186] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,21-1,32 (м, 1H), 1,32-1,42 (м, 1H), 1,43-1,52 (м, 1H), 1,57 (с, 4H), 1,67 (тт, J=3,8, 7,8, 11,6 Гц, 1H), 1,89 (дт, J=2,9, 11,5 Гц, 1H, J=2,9, 11,5 Гц, 1H), 1,97 (дт, J=2,4, 11,7 Гц, 1H, J=2,4, 11,7 Гц, 1H), 2,08 (шир.д, J=13,1 Гц, 1H, J=13,1 Гц, 1H, J=13,1 Гц, 1H, J=13,1 Гц, 1H, J=13,1), 2,31 (шир.с 1H), 2,49-2,54 (м, 2H), 2,73-2,78 (м, 2H), 2,92 (шир.д, J=10,8 Гц, 1H), 3,07 (шир.д, J=11,5 Гц, 1H), 3,81-3,85 (м, 1H), 4,60-4,65 (м, 1H), 6,84 (дд, J=1,4, 8,1 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=1,5, 7,8 Гц, 1H), 6,95 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,04 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=5,5, 8,5 Гц, 2H).

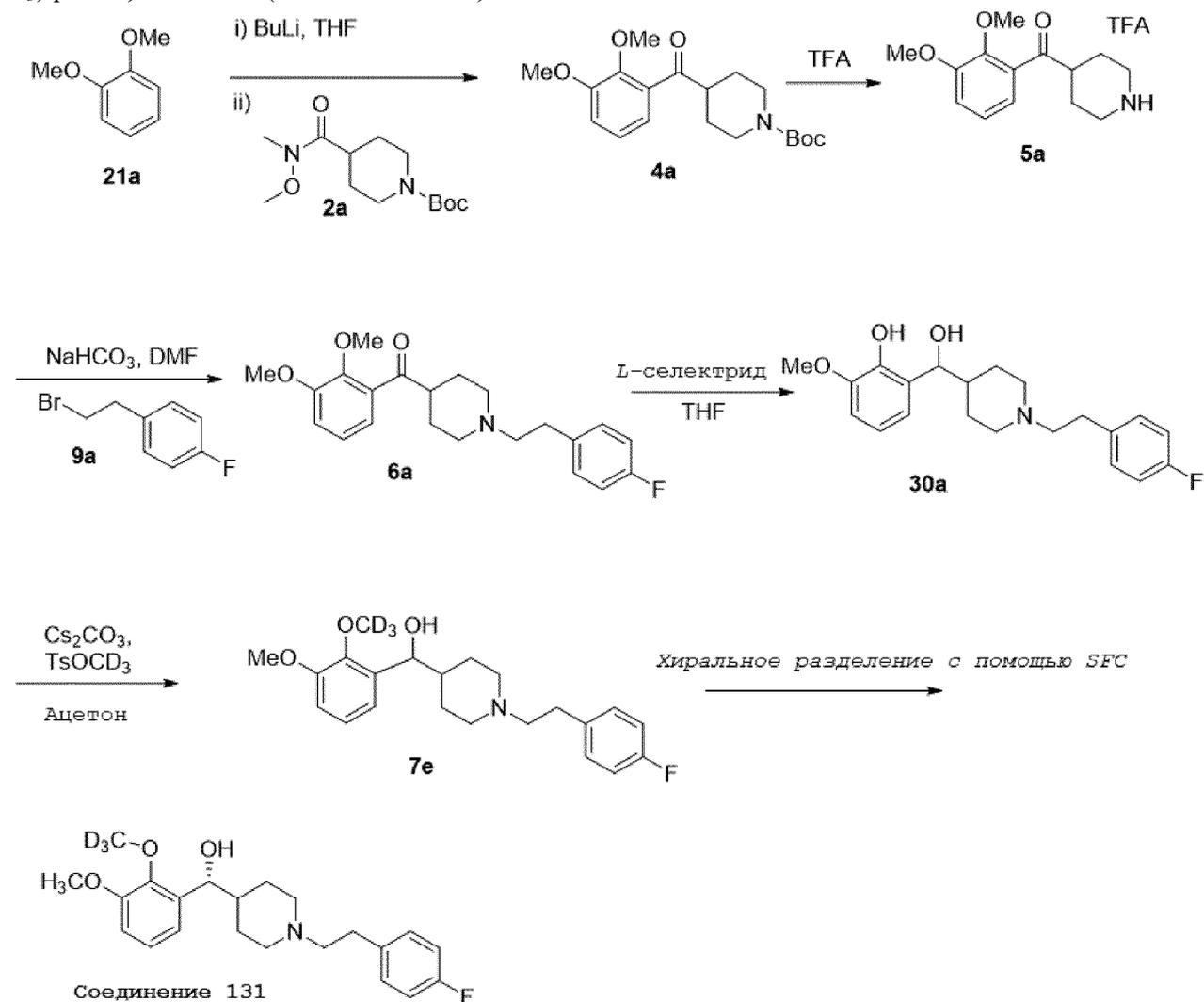
[187] ЖХМС (способ: колонка Sortech C18AQ, 2,1×50 мм, 3 мкм; 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты в течение 14 мин при 4 мин удерживании; скорость потока: 0,7 мл/мин; длина волны: 210 нм): 4,6 мин; 99,6% чистота; (ЭС-МС):

$m/z=381,3$ ($[M+H]^+$).

[188] Хиральная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG, 150 мм×4,6 мм, 3 мкм, способ: 100% EtOH; скорость потока: 0,8 мл/мин; длина волны: 230 нм): время удерживания: (*R*)-изомер: 4,1 мин, (*S*)-изомер: 5,3 мин; 99,7% ee.

Пример 4. Синтез (*R*)-(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)(3-метокси-2-(метокси- d_3)фенил)метанола (соединения 131).

Схема 9. Получение (*R*)-(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)(3-метокси-2-(метокси- d_3)фенил)метанола (соединения 131).



[189] Стадия 1. Трет-бутил-4-(2,3-бисметоксибензоил)пиперидин-1-карбоксилат (4a). Раствор 2,5 м *n*-бутиллития в гексане (7,8 мл, 19,5 ммоль) добавляли к раствору соединения 21a (2,7 г, 19,5 ммоль) в безводном THF (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов, затем повторно охлаждали до 0°C. Предварительно охлажденный до 0°C раствор 2a (5,3 г, 19,5 ммоль) в безводном THF (50 мл) медленно добавляли при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3×120 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили (над Na₂SO₄),

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Interchim, силикагелевый картридж SorbTech 220, элюция градиентом от 5 до 20% EtOAc в гексане), получая соединение 4a (4,05 г, 60%) в виде прозрачного масла.

[190] Стадия 2. Трифторацетатная соль (2,3-бисметоксифенил)(пиперидин-4-ил)метанона (5a). Трифторуксусную кислоту (44 мл, 576 ммоль) добавляли при 0°C к соединению 4a (6,7 г, 19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали при пониженном давлении, получая прозрачное масло. Добавляли Et₂O (100 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали Et₂O (50 мл), получая соединение 5a (5,9 г, 90%) в виде белого твердого вещества.

[191] Стадия 3. (2,3-Диметоксифенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)метанон (6a). NaHCO₃ (3,6 г, 43 ммоль) и 9a (3,5 г, 17 ммоль) добавляли к раствору 5a (5,9 г, 17 ммоль) в DMF (80 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток адсорбировали на целите (25 г), затем очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Interchim, силикагелевый картридж 100 г, элюция градиентом 0-10% МЕОН в CH₂Cl₂), получая соединение 6a (4,3 г, 68%) в виде темно-коричневого масла.

[192] Стадия 4. 2-(1-(4-Фторфенетил)пиперидин-4-ил)(гидрокси)метил)-6-метоксифенол (30a). 1,0 М раствор L-селектитрида в THF (46 мл, 46 ммоль) добавляли к раствору соединения 6a (4,3 г, 12 ммоль) в безводном THF (200 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли водой (150 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали Et₂O (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Interchim, силикагелевый картридж Biotage 100 г, элюция градиентом 0-10% 0,3 М аммиака/МЕОН в CH₂Cl₂), получая соединение 30a (2,9 г, 70%) в виде желтого твердого вещества.

[193] Стадия 5. (1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил)(3-метокси-2-(метокси-d₃)метанол (7e). Карбонат цезия (564 мг, 1,7 ммоль) добавляли к раствору соединения 30a (310 мг, 0,86 ммоль) в ацетоне (50 мл) при комнатной температуре. Метил-d₃-4-метилбензолсульфонат (151 мг, 0,8 ммоль, CDN, 99,5 ат.% D) добавляли к реакционной смеси при комнатной температуре в течение 4 часов четырьмя равными частями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем фильтровали через целит (10 г), промывали осадок на фильтре CH₂Cl₂ (2×50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Interchim, КР-НН картридж Biotage 110 г, элюция градиентом 0-10% МЕОН в CH₂Cl₂), получая соединение 7e (0,2 г, 62%) в виде

прозрачного масла.

[194] Хиральное разделение (*R*)-(1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)(3-метокси-2-(метокси-*d*₃)фенил)метанола (соединения 131). Соединение 7e (390 мг) очищали с помощью хиральной SFC (AD-H, 250×20 мм, 5 мм; 25% EtOH (0,1% диэтиламин/CO₂, 100 бар; скорость потока 60 мл/мин; длина волны 220 нм), получая ранее элюирующийся (*R*)-энантиомер в виде прозрачного масла (180 мг).

[195] Полученное прозрачное масло растирали с CH₂Cl₂ и гексаном, получая соединение 131 (148 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества.

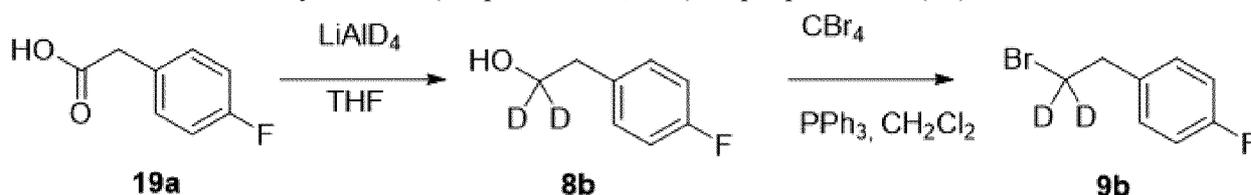
[196] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,24-1,33 (м, 1H), 1,34-1,43 (м, 1H), 1,44-1,54 (м, 1H), 1,68 ((тдт, J=3,9, 7,8, 11,6 Гц, 1H), 1,79 (шир.с, 1H), 1,90 (дт, J=2,9, 11,4 Гц, 1H), 1,98 (дт, J=2,4, 11,7 Гц, 1H), 2,08 (кв, J=2,8, 13,1 Гц, 1H), 2,37 (шир.с, 1H), 2,48-2,56 (м, 2H), 2,71-2,81 (м, 2H), 2,93 (шир.д, J=11,1 Гц, 1H), 3,07 (шир.д, J=11,4 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 4,63 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=1,5, 8,2 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=1,5, 7,8 Гц, 1H), 6,91-6,98 (м, 2H), 7,01-7,07 (м, 1H), 7,10-7,17 (м, 2H).

[197] ЖХМС (способ: колонка Atlantis T3, 2,1×50 мм, 3 мкм; 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты за 14 минут при 4 мин удерживании; скорость потока: 0,7 мл/мин; длина волны: 210 нм): время удерживания: 4,6 мин; чистота 99,9%; (ЭС-МС): *m/z*=377,2 ([M+H]⁺).

[198] Хиральная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG, 250 мм×4,6 мм, 5 мкм, способ: 100% EtOH; скорость потока: 1,0 мл/мин; длина волны: 230 нм): время удерживания: (*R*)-изомер: 4,8 мин, (*S*)-изомер: 5,8 мин; 99,9% ee.

Пример 5. Синтез (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1-*d*₂)пиперидин-4-ил)метанола (соединения 151).

Схема 10. Получение 1-(2-бромэтил-2,2-*d*₂)-4-фторбензола (9b).

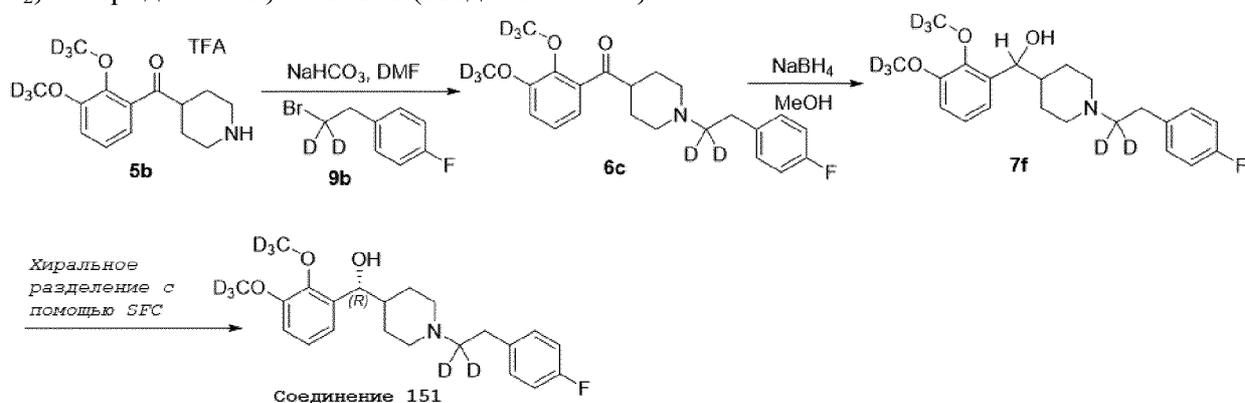


[199] Стадия 1. 2-(4-фторфенил)этан-1,1-*d*₂-1-ол (8b). Соединение 19a (5,0 г, 32,45 ммоль) растворяли в MeOD (8 мл, Cambridge Isotope, 99,8 ат.% D) и концентрировали при пониженном давлении, затем повторяли эту процедуру дважды. Остаток растворяли в безводном THF (20 мл) и добавляли при 0°C к суспензии литийалюминийдейтерида (1,36 г, 32,45 ммоль, Вос Sciences, 98 ат.% D) в безводном THF (50 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа, затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (1,5 мл), 15%-м раствором гидроксида натрия (2 мл), затем водой (3 мл). Смесь фильтровали через слой целита (20 г), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Interchim, силикагелевый картридж RediSep 80 г,

элюция градиентом 0-25% ацетона в гексане), получая соединение 8b (4,0 г, 87%) в виде желтого масла.

[200] Стадия 2. 1-(2-бромэтил-2,2- d_2)-4-фторбензол (9b). Тетрабромид углерода (5,08 г, 15,32 ммоль) добавляли к раствору соединения 8b (1,74 г, 12,26 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) при 0°C , затем добавляли трифенилфосфин (4,82 г, 18,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл) и гексаном (40 мл) и перемешивали в течение 40 минут, в результате чего выпадал белый осадок. Суспензию фильтровали через слой целита (20 г), получая прозрачный фильтрат, который концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Interchim, силикагелевый картридж Biotage 100 г, элюция градиентом 0-10% EtOAc в гексане), получая соединение 9b (1,57 г, 63%) в виде прозрачного масла.

Схема 11. Получение (*R*)-(2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1- d_2)пиперидин-4-ил)метанола (соединения 151).



[201] Стадия 3. (2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1- d_2)пиперидин-4-ил)метанон (6c). Порошок бикарбоната натрия (0,89 г, 10,61 ммоль), затем раствор соединения 9b (0,87 г, 4,24 ммоль) в безводном DMF (1 мл) добавляли к раствору 5b (1,5 г, 4,24 ммоль) в безводном DMF (21 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Interchim, силикагелевый картридж SorbTech 80 г, элюция градиентом 0-5% МЕОН в CH_2Cl_2), получая соединение 6c (0,58 г, 36%) в виде желтого масла.

[202] Стадия 4. (2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1- d_2)пиперидин-4-ил)метанол (7f). Боргидрид натрия (0,173 г, 4,59 ммоль) добавляли в одну порцию к раствору 6c (0,58 г, 1,53 ммоль) в МЕОН (20 мл) при 0°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл).

Объединенные органические слои сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 7f (0,46 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

[203] Хиральное разделение. (*R*)-(2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1- d_2)пиперидин-4-ил)метанол (соединение 151) 7f (437 мг) очищали с помощью хиральной SFC (AD-H, 250×20 мм, 5 мм; 25% EtOH (0,1% диэтиламин/ CO_2 , 100 бар; скорость потока 60 мл/мин; длина волны 220 нм), получая ранее элюирующийся (*R*)-энантиомер в виде прозрачного масла (230 мг).

[204] Полученное прозрачное масло растирали с CH_2Cl_2 и гексаном, получая соединение 151 (220 мг) в виде белого твердого вещества.

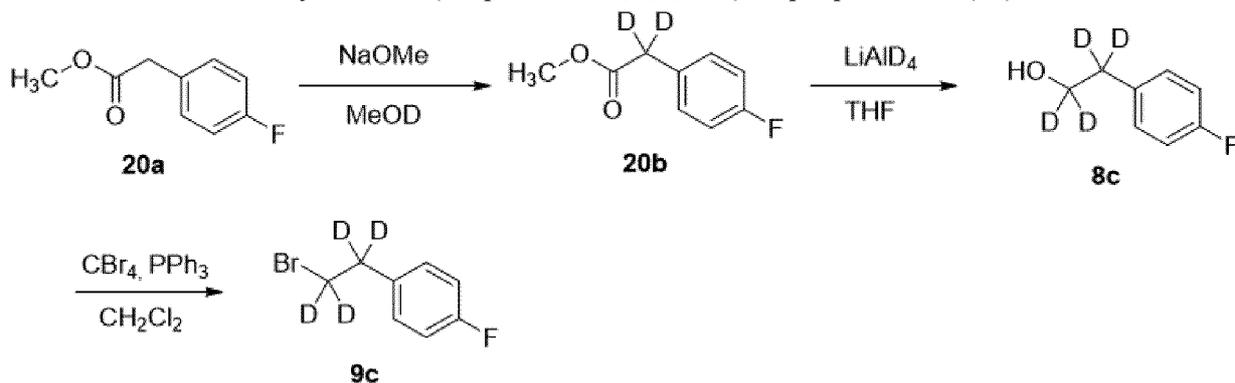
[205] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,22-1,34 (м, 2H), 1,38 (с, 1H), 1,48 (д, $J=24,5$ Гц, 1H), 1,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 1,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 1,89 (д, $J=20,3$ Гц, 1H), 1,98 (д, $J=23,3$ Гц, 1H), 2,08 (д, $J=18,5$ Гц, 1H), 2,31 (с, 1H), 2,74 (с, 2H), 2,92 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,06 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 4,59-4,67 (м, 1H), 6,84 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,95 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,04 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H).

[206] ЖХМС (способ: колонка Sortech C18AQ, 2,1×50 мм, 3 мкм; 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты за 14 мин с 4 мин удерживанием; скорость потока: 0,7 мл/мин; длина волны: 210 нм): время удерживания: 4,6 мин; 98,6% чистота; (ЭС-МС): $m/z=382,2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[207] Хиральная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG, 150 мм×4,6 мм, 3 мкм, способ: 100% EtOH; скорость потока: 0,3 мл/мин; длина волны: 230 нм): время удерживания: (*R*)-изомер: 10,9 мин, (*S*)-изомер: 14,2 мин; 99,7% ee.

Пример 6. Синтез (*R*)-(2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1,2,2- d_4)пиперидин-4-ил)метанола (соединения 159).

Схема 12. Получение 1-(2-бромэтил-1,1,2,2- d_4)-4-фторбензола (9c).



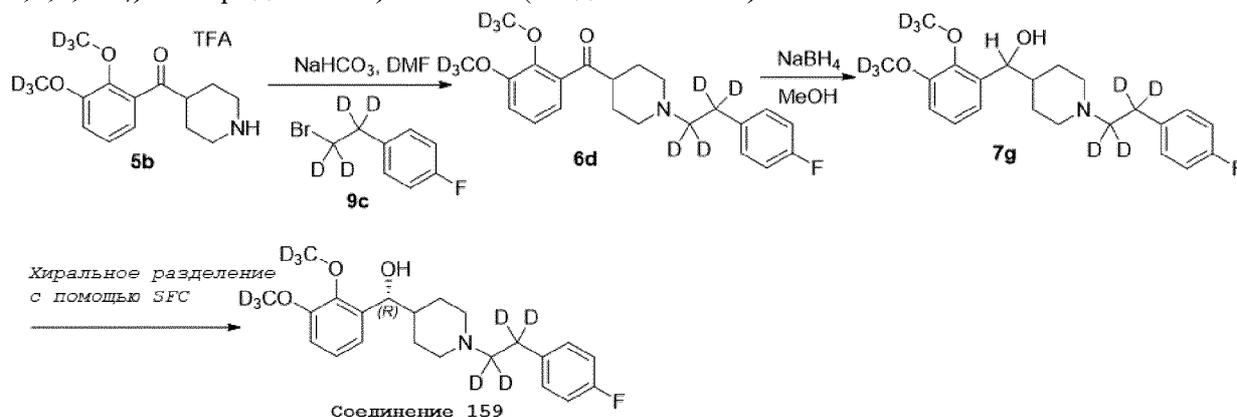
[208] Стадия 1. Метил-2-(4-фторфенил)ацетат- d_2 (20b). Свежеприготовленный 2,11 М раствор метоксида натрия (2,82 мл, 5,9 ммоль) в MeOD добавляли при комнатной температуре к раствору соединения 20a (10 г, 59,5 ммоль) в MeOD (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении, получая белое полутвердое вещество. Дополнительный MeOD (110 мл) и свежеприготовленный 2,11 М раствор метилата натрия в MeOD (2,82 мл, 5,9

ммоль) добавляли при комнатной температуре, затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Этот процесс повторяли 4 раза. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 20b (11,50 г, количественный выход).

[209] Стадия 2. 2-(4-фторфенил)этан-1,1,2,2- d_4 -1-ол (8с). Суспензию 20b (10 г, 58,7 ммоль) в безводном THF (50 мл) медленно добавляли к суспензии литийалюминийдейтерида (3,69 г, 88,0 ммоль, Вос Sciences, 98 ат.% D) в безводном THF (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа, затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (3 мл), 15% раствором NaOH (4 мл), затем водой (6 мл). При необходимости добавляли THF по мере того, как смесь становилась очень густой во время гашения. Затем смесь фильтровали через слой целита (20 г), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Interchim, силикагелевый картридж Biotage 350 г, элюция градиентом 0-25% ацетона в гексане), получая соединение 8с (7,06 г, 83%) в виде прозрачного масла.

[210] Стадия 3. 1-(2-бромэтил-1,1,2,2- d_4)-4-фторбензол (9с). Тетрабромид углерода (23,95 г, 72,0 ммоль) добавляли к раствору 8с (8,33 г, 58,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (140 мл) при 0°C последующим добавлением трифенилфосфина (22,73 г, 86,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении до желтого масла. Масло разбавляли Et_2O (400 мл) и перемешивали в течение 40 минут, получая белую суспензию. Суспензию фильтровали через слой целита (20 г), получая прозрачный фильтрат, который концентрировали при пониженном давлении. Добавляли гексан (300 мл), и смесь перемешивали в течение 15 минут, получая более белый осадок. Осадок фильтровали через фильтровальную воронку с мелкими порами, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Biotage, силикагелевый картридж Biotage 350 г, элюция градиентом 0-25% EtOAc в гексане), получая соединение 9с (7,7 г, 64%) в виде прозрачного масла.

Схема 13. Получение (*R*)-(2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1,2,2- d_4)-пиперидин-4-ил)метанола (соединения 159).



[211] Стадия 4. (2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1,2,2- d_4)-

пиперидин-4-ил)метанон (6d). Порошок бикарбоната натрия (0,71 г, 8,4 ммоль), затем раствор 9c (0,70 г, 3,35 ммоль, 1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли к раствору 5b (1,2 г, 3,35 ммоль) в DMF (15 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (35 мл) и экстрагировали EtOAc (3×35 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (50 мл), водой (30 мл), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Biotage, силикагелевый картридж Biotage 50 г, элюция градиентом 0-5% МЕОН в CH₂Cl₂), получая соединение 6d (0,86 г, 68%) в виде желтого масла.

[212] Стадия 5. (2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1,2,2-*d*₄)пиперидин-4-ил)метанол (7 г). К раствору 6d (0,86 г, 2,27 ммоль, 1 экв.) в МЕОН (30 мл) при 0°C добавляли боргидрид натрия (0,26 г, 6,80 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 38 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между водой (30 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 7g (0,77 г, 89%) в виде белого твердого вещества.

[213] Хиральное разделение (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1,2,2-*d*₄)пиперидин-4-ил)метанола (соединения 159). Соединение 7g (700 мг) очищали с помощью хиральной SFC (AD-H, 250×20 мм, 5 мм; 25% EtOH (0,1% диэтиламин/CO₂, 100 бар; скорость потока 65 мл/мин; длина волны 220 нм), получая ранее элюирующийся (*R*)-энантиомер в виде прозрачного масла (385 мг).

[214] Полученное прозрачное масло растирали с CH₂Cl₂ и гексаном, получая соединение 159 (270 мг) в виде белого твердого вещества.

[215] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,21-1,42 (м, 2H), 1,42-1,55 (м, 1H), 1,68 (дтд, J=4,0, 7,8, 11,6 Гц) (с, 2H), 1,91. (шир.т, J=11,0 Гц, 1H), 1,99 (шир.т, J=11,4 Гц, 1H), 2,08 (д, J=2,7, 13,1 Гц, 1H), 2,35 (шир.с, 1H), 2,93 (д, J=10,9 Гц, 1H), 3,07 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,63 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=1,6, 8,1 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=1,4, 7,8 Гц, 1H), 6,91-6,98 (м, 2H), 7,02-7,07 (м, 1H), 7,10-7,17 (м, 2H).

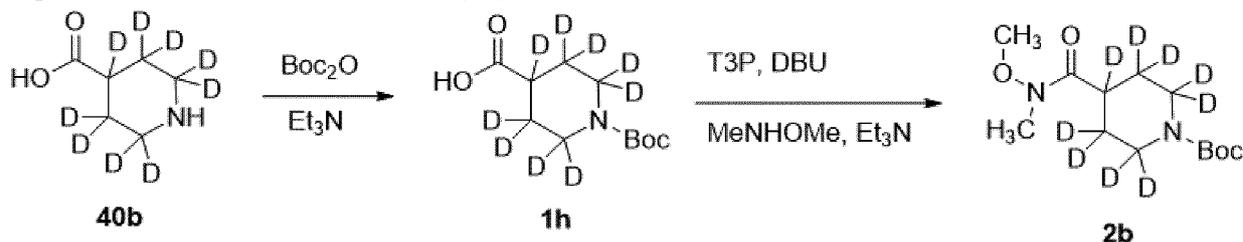
[216] ЖХМС (способ: колонка Atlantis T3, 2,1×50 мм, 3 мкм; 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты за 14 минут при 4 мин удерживании; скорость потока: 0,7 мл/мин; длина волны: 210 нм): время удерживания: 4,6 мин; чистота 99,9%; (ЭС-МС): *m/z*=384,3 ([M+H]⁺).

[217] Хиральная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG, 250 мм×4,6 мм, 3 мкм, способ: 100% EtOH; скорость потока: 0,3 мл/мин; длина волны: 230 нм): время удерживания: (*R*)-изомер: 16,9 мин, (*S*)-изомер: 21,5 мин; 99,7% ee.

Пример 7. Синтез (*R*)-(2,3-диметоксифенил)(1-(4-фторфенетил) пиперидин-4-ил-

2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанола (соединения 203).

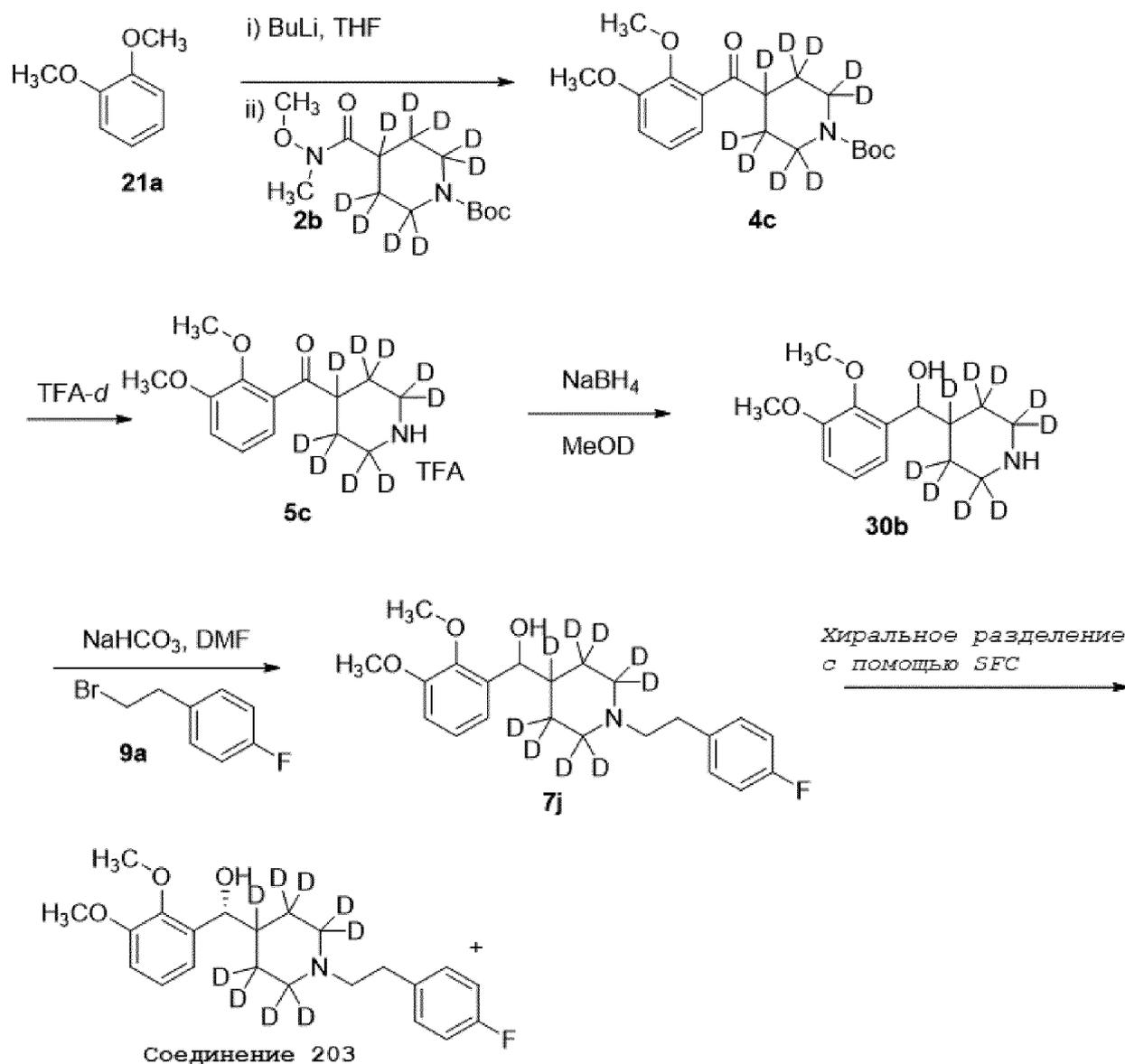
Схема 14. Получение трет-бутил-4-(метокси(метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉ (2b)



[218] 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновую-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉ кислоту (1h), MeOD (12 мл, Sigma Aldrich, 99,5 ат.% D) добавляли к пиперидин-4-карбоновой-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉ кислоте (3 г, CDN Isotope, 98,6 ат.% D). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Этот процесс повторяли еще два раза. Затем добавляли триэтиламин (6,6 г, 65,0 ммоль) к раствору пиперидин-4-карбоновой-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉ кислоты (3 г, 22,0 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (30 мл), затем добавляя Вос-ангидрид (5,7 г, 26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли THF (40 мл), и смесь подкисляли 1 N раствором хлорида дейтерия (водн.). Смесь перемешивали в течение 15 минут и затем добавляли EtOAc (70 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×70 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным раствором соли в оксиде дейтерия (1×70 мл), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и сушили (в вакуумной печи), получая соединение 1h (4,81 г, 93%).

[219] Стадия 2. Трет-бутил-4-(метокси(метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉ (2b). Триэтиламин (3,1 мл, 22,0 ммоль) добавляли к твердому *N*, *O*-диметилгидроксиламингидрохлориду (2,14 г, 22,0 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 1 часа, получая свободное основание *N*, *O*-диметилгидроксиламина в виде масла. Затем добавляли DBU (3,38 г, 22,0 ммоль), а затем ангидрид пропанфосфоновой кислоты (1,07 г, 64,5 ммоль) в безводном ацетонитриле (60 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 15 мин к вышеуказанной реакционной смеси при 0°C добавляли свободное основание *N*, *O*-диметилгидроксиламин и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли EtOAc (400 мл), и смесь промывали 25% лимонной кислотой (водн., 2×200 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×200 мл). Органический слой высушивали (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 2b (3,31 г, 58%) в виде желтого масла.

Схема 15. Получение (*R*)-(2,3-диметоксифенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанола (соединения 203).



[220] Стадия 1. Трет-бутил-4-(2,3-диметоксибензоил)пиперидин-1-карбоксилат-2,2,3,3,4,5,5,6,6- d_9 (4c). 2,5 М раствор *n*-бутиллития в гексане (1,95 мл, 4,86 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 21a (0,64 г, 4,6 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (11 мл) при 0°C. После добавления смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 часов, затем повторно охлаждали до 0°C. К реакционной смеси медленно добавляли предварительно охлажденный (до 0°C) раствор соединения 2b (1,30 г, 4,6 ммоль) в безводном THF (9 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Дополнительную порцию 21a (0,64 г, 4,6 ммоль) в безводном THF (11 мл) при 0°C обрабатывали 2,5 М *n*-бутиллитием в гексане (1,95 мл, 4,86 ммоль), затем добавляли к реакционной смеси при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным Раствором ND_4Cl в оксиде дейтерия (25 мл, CD_2 , 99,9 ат.% D) и перемешивали в течение 15 минут. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали Et_2O (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли в оксиде дейтерия (50 мл), сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении, получая неочищенное соединение 4с (2,9 г) в виде желтого масла. Неочищенное вещество очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Biotage, силикагелевый картридж Biotage 100 г силикагель-картридж, элюция градиентом 10-15% EtOAc в гексане) с последующей очисткой с помощью обращенно-фазовой хроматографии (система автоматизированной хроматографии Biotage, картридж Teledyne 100 г C₁₈, элюция смесью 0-85% ацетонитрила в воде), получая соединение 4с (0,51 г, 31%) с 22%-м включением протонов в альфа-положении к кетону. Карбонат калия (0,3 г, 2,15 ммоль) добавляли к раствору полученного соединения 4с (0,51 г, 1,43 ммоль) в смеси 1:1 оксида дейтерия (50 мл, CIL, 99,9 ат.% D) и безводного THF (50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором соли в оксиде дейтерия (20 мл, CIL, 99,9 атом. % D), затем экстрагировали CH₂Cl₂ (150 мл). Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли в оксиде дейтерия (20 мл), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 4с (0,51 г).

[221] Стадия 2. Трифторацетатная соль (2,3-диметоксифенил)(пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанола (5с). Трифторуксусную кислоту-*d* (7,54 г, 66,11 ммоль, Sigma Aldrich, 99,5 ат.% D) добавляли при 0°C к соединению 4с (0,79 г, 2,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая желтое масло. Добавляли Et₂O (150 мл), и смесь перемешивали в течение 10 минут, получая белый осадок. Твердое вещество фильтровали, получая соединение 5с (0,66 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

[222] Стадия 3. (2,3-диметоксифенил)(пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанол (30b). Боргидрид натрия (0,28 г, 7,45 ммоль) добавляли одной порцией к раствору соединения 5с (0,66 г, 1,86 ммоль) в MeOD (35 мл, Sigma Aldrich, 99,5 ат.% D) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия в оксиде дейтерия (60 мл, CIL, 99,9 ат.% D) и 10% MeOH в CH₂Cl₂ (100 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали 10% MeOH в CH₂Cl₂ (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали оксидом дейтерия (50 мл, CIL, 99,9 ат.% D), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 30b (0,17 г). Объединенные предыдущие водные слои концентрировали при пониженном давлении, и остаток экстрагировали CH₂Cl₂ (3×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, что давало общее соединение 30b (0,40 г, 83%).

[223] Стадия 4. (2,3-диметоксифенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанол (7j). Порошок бикарбоната натрия (0,13 г, 1,54 ммоль), а затем раствор соединения 9а (0,15 г, 0,77 ммоль) в безводном DMF (3 мл), добавляли к раствору

соединения 30b (0,2 г, 0,77 ммоль) в безводном DMF (7 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (20 мл), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 7j (0,26 г, 88%) в виде желтого масла, которое затвердевает при стоянии.

[224] Хиральное разделение. (*R*)-(2,3-диметоксифенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанол (соединение 203). Соединение 7j (260 мг) очищали с помощью хиральной SFC (AD-H, 250×20 мм, 5 мм; 20% EtOH (0,1% диэтиламин/CO₂, 100 бар; скорость потока 60 мл/мин; длина волны 220 нм), получая ранее элюирующийся (*R*)-энантиомер в виде прозрачного масла (130 мг).

[225] Полученное прозрачное масло растирали с CH₂Cl₂ и гексаном, получая соединение 203 (86 мг) в виде белого твердого вещества.

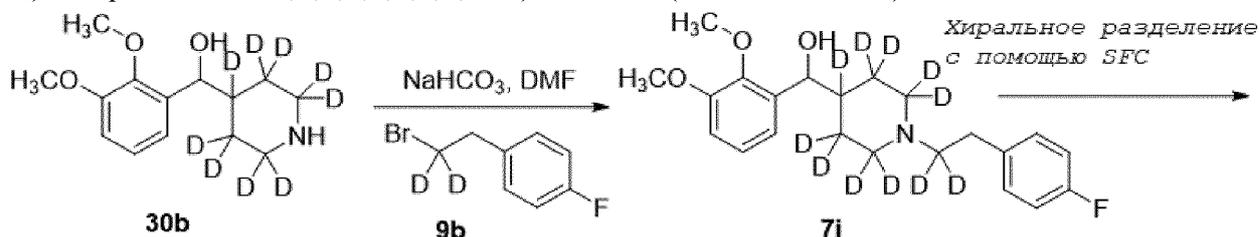
[226] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,35 (шир.с, 1H), 2,49-2,55 (м, 2H), 2,72-2,83 (м, 2H), 3,87 (с, 6H), 4,63 (с, 1H), 6,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (м, 2H), 7,05 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,10-7,17 (м, 2H).

[227] ЖХМС (способ: колонка Atlantis T3, 2,1×50 мм, 3 мкм; 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты за 14 минут при 4 мин удерживании; скорость потока: 0,7 мл/мин; длина волны: 210 нм): время удерживания: 4,6 мин; чистота 99,9%; (ЭС-МС): *m/z*=383,3 ([M+H]⁺).

[228] Хиральная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG, 250 мм×4,6 мм, 5 мкм, способ: 100% EtOH; скорость потока: 0,3 мл/мин; длина волны: 230 нм): время удерживания: (*R*)-изомер: 16,6 мин, (*S*)-изомер: 21,2 мин; 99,9% ee.

Пример 8. Синтез (*R*)-(2,3-диметоксифенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1-*d*₂)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанола (соединения 215).

Схема 16. Получение (*R*)-(2,3-диметоксифенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1-*d*₂)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанола (соединения 215).



[229] Стадия 1. (2,3-диметоксифенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1- d_2)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6- d_9)метанол (7i). Бикарбонат натрия (0,13 г, 1,6 ммоль), а затем раствор 9b (0,16 г, 0,80 ммоль) в DMF (3 мл), добавляли к раствору соединения 30b (0,21 г, 0,80 ммоль) в DMF (7 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2,5 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (20 мл), сушили (на Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение 7i (0,26 г, выход 87%) в виде прозрачного масла, которое затвердевало при стоянии.

[230] Хиральное разделение (*R*)-(2,3-диметоксифенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1- d_2)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6- d_9)метанола (соединения 215). Соединение 7i (266 мг) очищали с помощью хиральной SFC (AD-H, 250×20 мм, 5 мм; 20% EtOH (0,1% диэтиламин/CO₂, 100 бар; скорость потока 60 мл/мин; длина волны 220 нм), получая ранее элюирующийся (*R*)-энантиомер в виде прозрачного масла (134 мг).

[231] Полученное прозрачное масло растирали с CH₂Cl₂ и гексаном, получая соединение 215 (105 мг) в виде белого твердого вещества.

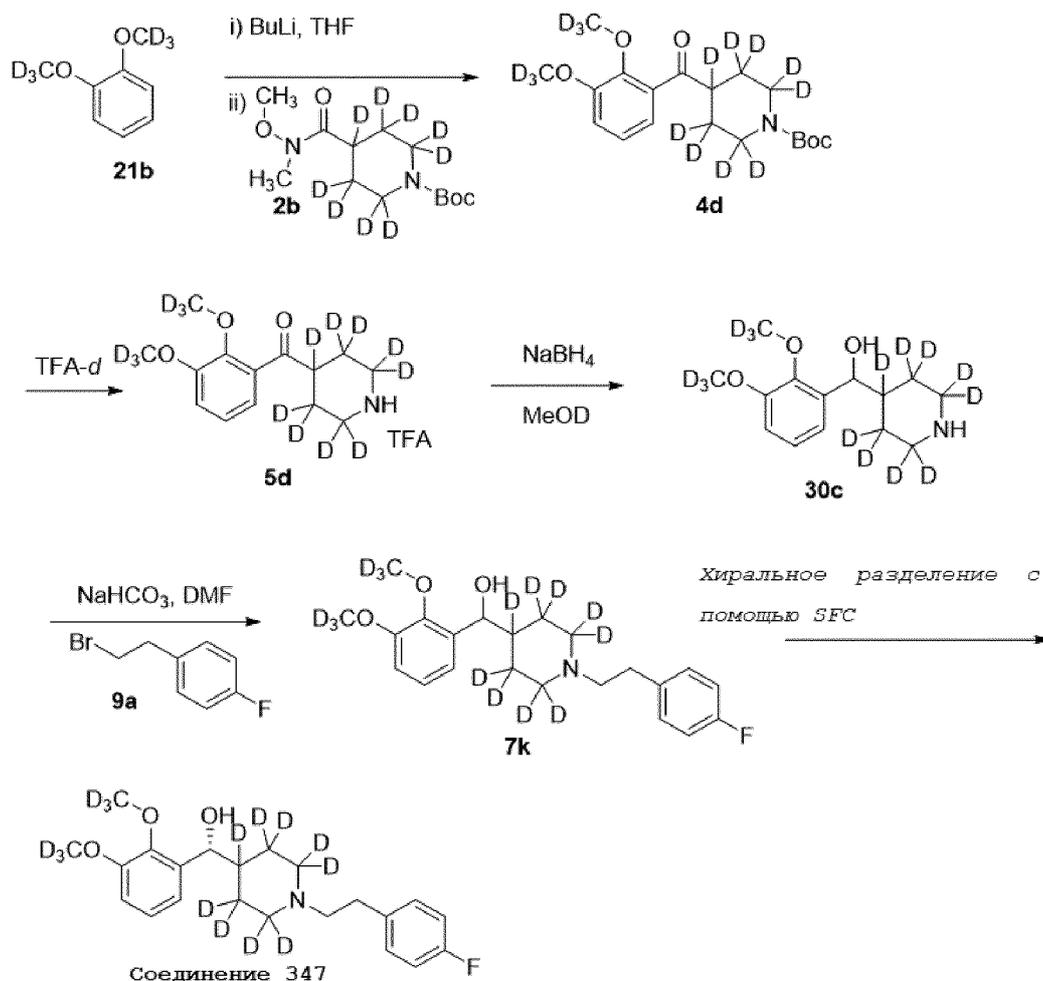
[232] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,29 (шир.с, 1H), 2,74 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 4,63 (с, 1H), 6,85 (дд, J=1,5, 8,1 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=1,2, 7,8 Гц, 1H), 6,95 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,05 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,10-7,18 (м, 2H).

[233] ЖХМС (способ: колонка Atlantis T3, 2,1×50 мм, 3 мкм; 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты за 14 минут при 4 мин удерживании; скорость потока: 0,7 мл/мин; длина волны: 210 нм): время удерживания: 4,6 мин; чистота 99,8%; (ЭС-МС): *m/z*=385,3 ([M+H]⁺)ю

[234] Хиральная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG, 250 мм×4,6 мм, 5 мкм, способ: 100% EtOH; скорость потока: 0,3 мл/мин; длина волны: 230 нм): время удерживания: (*R*)-изомер: 16,8 мин, (*S*)-изомер: 21,3 мин; 99,2% ee.

Пример 9. Синтез (*R*)-(2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6- d_9)метанола (соединения 347).

Схема 17. Получение (*R*)-(2,3-бис(метокси- d_3)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6- d_9)метанола (соединения 347).



[235] Стадия 1. Трет-бутил-4-(2,3-бис(метокси-*d*₃)бензоил)пиперидин-1-карбоксилат-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉ (4d). 2,5 М раствор *n*-бутиллития в гексане (2,89 мл, 7,23 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 21b (0,99 г, 6,90 ммоль) в безводном THF (16 мл) при 0°C. После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 часов, затем повторно охлаждали до 0°C. К реакционной смеси медленно добавляли предварительно охлажденный (0°C) раствор соединения 2b (1,94 г, 6,90 ммоль) в THF (14 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи. Дополнительную порцию 21b (0,99 г, 6,9 ммоль) в безводном THF (16 мл) при 0°C обрабатывали 2,5 М *n*-бутиллитием в гексане (2,89 мл, 7,23 ммоль), а затем добавляли к реакционной смеси при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония в оксиде дейтерия (35 мл, CIL, 99,9 ат.% D) и перемешивали в течение 15 минут. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли в оксиде дейтерия (60 мл, CIL, 99,9 ат.% D), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение 4d (3,9 г) в виде желтого масла. Неочищенное вещество очищали хроматографически (система автоматизированной хроматографии Biotage, силикагелевый картридж Biotage 100 г, элюция градиентом 10-15% EtOAc в гексане) с последующей

очисткой с помощью обращенно-фазовой хроматографии (система автоматизированной хроматографии Biotage, картридж Teledyne 100 г C₁₈, элюция смесью 0-85% ацетонитрила в воде), получая соединение 4d (1,16 г, выход 46%) с 19%-м включением протонов в альфа-положении к кетонной группе.

[236] Карбонат калия (0,66 г, 4,77 ммоль) добавляли к раствору полученного таким образом соединения 4d (1,16 г, 3,18 ммоль) в смеси 1:1 оксида дейтерия (100 мл, C₁₈, 99,9 ат.% D) и безводного THF (100 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором соли в оксиде дейтерия (60 мл, C₁₈, 99,9 ат.% D) и CH₂Cl₂ (300 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли в оксиде дейтерия (100 мл, C₁₈, 99,9 ат.% D), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 4d (1,18 г) в виде прозрачного масла.

[237] Стадия 2. Трифторацетатная соль (2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанола. Трифторуксусную кислоту-*d* (10,88 г, 95,5 ммоль, Sigma Aldrich, 99,5 ат.% D) добавляли в чистом виде при 0°C к соединению 4d (1,16 г, 3,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая желтое масло. К остатку добавляли Et₂O (100 мл). Смесью перемешивали в течение 10 минут, получая ярко-белый осадок. Твердое вещество фильтровали, получая соединение 5d (1,17 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

[238] Стадия 3. (2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанол (30с). Боргидрид натрия (0,49 г, 12,9 ммоль) добавляли одной порцией к раствору соединения 5d (1,17 г, 3,22 ммоль) в MeOD (60 мл, Sigma Aldrich, 99,5 ат.% D) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия в оксиде дейтерия (50 мл, C₁₈, 99,9 ат.% D) и CH₂Cl₂ (100 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали оксидом дейтерия (50 мл, C₁₈, 99,9 ат.% D), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 30с (0,26 г). Объединенный водный слой концентрировали при пониженном давлении и остаток экстрагировали CH₂Cl₂ (3×100 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 30с (0,74 г, 87%).

[239] Стадия 4. (2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанол (7k). Порошок бикарбоната натрия (0,15 г, 1,8 ммоль), а затем раствор соединения 9a (0,18 г, 0,90 ммоль) в DMF (3 мл), добавляли к раствору соединения 30с (0,24 г, 0,90 ммоль) в DMF (7 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2,5 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и

экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (20 мл), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение 7к (0,31 г, 88%) в виде прозрачного масла, которое затвердевало при стоянии.

[240] Хиральное разделение. (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(4-фторфенетил)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанол (соединение 347). Соединение 7к (290 мг) очищали с помощью хиральной SFC (AD-H, 250×20 мм, 5 мм; 20% EtOH (0,1% диэтиламин/CO₂, 100 бар; скорость потока 60 мл/мин; длина волны 220 нм), получая ранее элюирующийся (*R*)-энантиомер (154 мг) в виде прозрачного масла.

[241] Полученное прозрачное масло растирали с CH₂Cl₂ и гексаном, получая соединение 347 (102 мг) в виде белого твердого вещества.

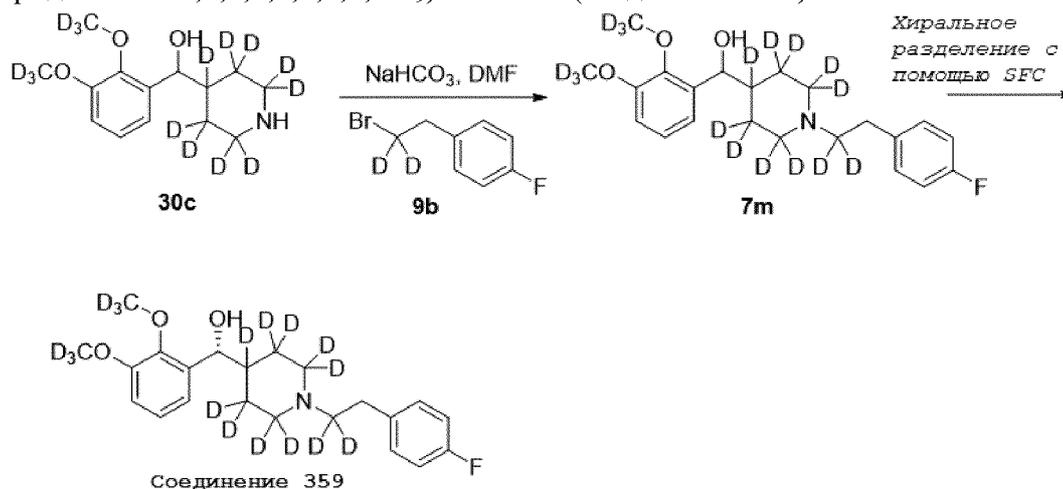
[242] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,32 (шир.с, 1H), 2,51 (д, J=16,5 Гц, 2H), 2,75 (д, J=16,5 Гц, 2H), 4,63 (с, 1H), 6,84 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,89 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,04 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,10-7,18 (м, 2H).

[243] ЖХМС (способ: колонка Atlantis T3, 2,1×50 мм, 3 мкм; 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты за 14 минут при 4 мин удерживании; скорость потока: 0,7 мл/мин; длина волны: 210 нм): время удерживания: 4,6 мин; чистота 99,8%; (ЭС-МС): *m/z*=389,3 ([M+H]⁺).

[244] Хиральная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG, 250 мм×4,6 мм, 5 мкм, способ: 100% EtOH; скорость потока: 0,3 мл/мин; длина волны: 230 нм): время удерживания: (*R*)-изомер: 16,9 мин, (*S*)-изомер: 21,4 мин; 99,3% ee.

Пример 10. Синтез (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1-*d*₂)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанола (соединения 359).

Схема 18. Получение (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1-*d*₂)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанола (соединения 359).



[245] Стадия 1. (2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1-*d*₂)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанол (7m). Порошок бикарбоната натрия (0,15 г, 1,8 ммоль), а затем раствор 9b (0,19 г, 0,90 ммоль) в DMF (3 мл), добавляли к раствору соединения 30с (0,24 г, 0,90 ммоль) в DMF (7 мл) при комнатной температуре. Реакционную

смесь нагревали при 90°C в течение 2,5 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (20 мл), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 7m (0,30 г, 83%) в виде прозрачного масла, которое отвердевало при стоянии.

[246] Хиральное разделение (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1-*d*₂)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанола (соединения 359). Соединение 7m (289 мг) очищали с помощью хиральной SFC (AD-H, 250×20 мм, 5 мм; 20% EtOH (0,1% диэтиламин/CO₂, 100 бар; скорость потока 60 мл/мин; длина волны 220 нм), получая ранее элюирующийся (*R*)-энантиомер в виде прозрачного масла (148 мг). Полученное прозрачное масло растирали с CH₂Cl₂ и гексаном, получая соединение 359 (113 мг) в виде белого твердого вещества.

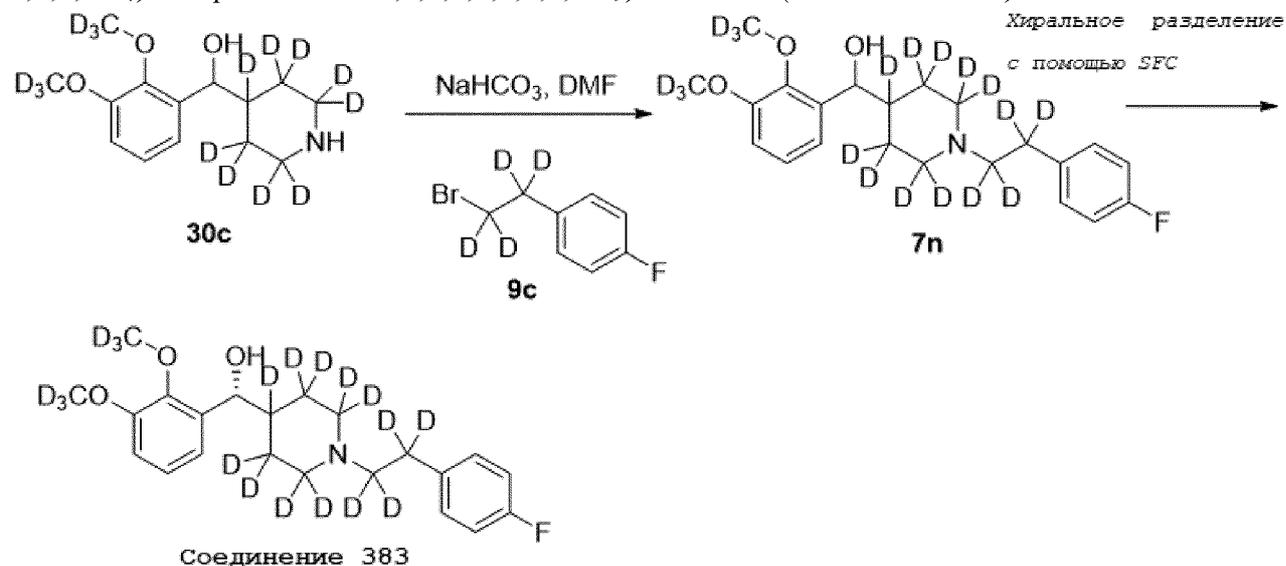
[247] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,32 (шир.с, 1H), 2,74 (с, 2H), 4,63 (с, 1H), 6,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,04 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=13,9 Гц, 2H).

[248] ЖХМС (способ: колонка Atlantis T3, 2,1×50 мм, 3 мкм; 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты за 14 минут при 4 мин удерживании; скорость потока: 0,7 мл/мин; длина волны: 210 нм): время удерживания: 4,6 мин; чистота 99,8%; (ЭС-МС): *m/z*=391,3 ([M+H]⁺).

[249] Хиральная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG, 250 мм×4,6 мм, 3 мкм, способ: 100% EtOH; скорость потока: 0,3 мл/мин; длина волны: 230 нм): время удерживания: (*R*)-изомер: 16,8 мин, (*S*)-изомер: 21,4 мин; 99,2% ee.

Пример 11. Синтез (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1,2,2-*d*₄)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉) метанола (соединения 383).

Схема 19. Получение (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1,2,2-*d*₄)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉) метанола (соединения 383).



[250] Стадия 1: (2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1,2,2-*d*₄)-

пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉)метанол (7n). К раствору соединения 30с (0,27 г, 1,0 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли NaHCO₃ (0,17 г, 2,0 ммоль), затем раствор 9с (0,21 г, 1,0 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2,5 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (20 мл), сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 7n (0,35 г, 90%) в виде прозрачного масла, которое отвердевало при стоянии.

[251] Хиральное разделение (*R*)-(2,3-бис(метокси-*d*₃)фенил)(1-(2-(4-фторфенил)этил-1,1,2,2-*d*₄)пиперидин-4-ил-2,2,3,3,4,5,5,6,6-*d*₉) метанола (соединения 383). Соединение 7n (350 мг) очищали с помощью хиральной SFC (AD-H, 250×20 мм, 5 мм; 20% EtOH (0,1% диэтиламин/CO₂, 100 бар; скорость потока 60 мл/мин; длина волны 220 нм), получая ранее элюирующийся (*R*)-энантиомер в виде прозрачного масла (150 мг).

[252] Полученное прозрачное масло растирали с CH₂Cl₂ и гексаном, получая соединение 359 (142 мг) в виде белого твердого вещества.

[253] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,32 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 6,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,04 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=14,1 Гц, 2H).

[254] ЖХМС (способ: колонка Atlantis T3, 2,1×50 мм, 3 мкм; 5-95% ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты за 14 минут при 4 мин удерживании; скорость потока: 0,7 мл/мин; длина волны: 210 нм): время удерживания: 4,6 мин; чистота 99,9%; (ЭС-МС): *m/z*=393,3 ([M+H]⁺).

[255] Хиральная ВЭЖХ (колонка Chiralpak IG, 250 мм×4,6 мм, 5 мкм, способ: 100% EtOH; скорость потока: 0,3 мл/мин; длина волны: 230 нм): время удерживания: (*R*)-изомер: 16,8 мин, (*S*)-изомер: 21,4 мин; 99,3% ee.

Пример 12. Оценка метаболической стабильности в микросомах клеток печени человека.

[256] **Анализ на микросомах:** микросомы клеток печени человека (20 мг/мл) получали от фирмы Ksentech, LLC (Lenexa, KS). Восстановленную форму β-никотинамид адениндинуклеотидфосфата, (NADPH), хлорид магния (MgCl₂) И диметилсульфоксид (DMSO) приобретали у компании Sigma-Aldrich.

[257] **Определение метаболической стабильности:** 7,5 мМ исходные концентрированные растворы тестируемых соединений со структурной формулой (I) (например, по варианту осуществления или аспекту его осуществления, описанных в настоящем документе) или со структурной формулой (II) или их фармацевтическ и приемлемой соли приготавливали в DMSO. 7,5 мМ исходный раствор разбавляли до 12,5-50 мМ в ацетонитриле (ACN). 20 мг/мл микросом клеток печени человека разбавляли до 0,625 мг/мл в 0,1 М фосфатно-калийном буфере, pH 7,4, содержащем 3 мМ MgCl₂. Разбавленные микросомы добавляли в лунки 96-луночного многолуночного полипропиленового планшета в трех повторах. Аликвоты по 10 мкл тестируемого соединения с концентрацией 12,5-50 мкМ добавляли к микросомам, и смесь нагревали в

течение 10 минут. Реакции инициировали добавлением предварительно нагретого раствора NADPH. Конечный реакционный объем составлял 0,5 мл и содержал 4,0 мг/мл микрососом клеток печени человека, 0,25 мкМ тестируемого соединения и 2 мМ NADPH в 0,1 М фосфатно-калийном буфере, pH 7,4, и 3 мМ MgCl₂. Реакционные смеси инкубировали при 37°C, и аликвоты по 50 мкл отбирали через 0, 5, 10, 20 и 30 минут и добавляли в 96-луночные планшеты с мелкими лунками, которые содержали 50 мкл ледяного ACN (ацетонитрила) с внутренним стандартом для остановки реакций. Планшеты оставляли при 4°C в течение 20 минут, после чего в лунки планшета добавляли по 100 мкл воды перед центрифугированием для осаждения выпавших белков. Супернатанты переносили в другой 96-луночный планшет и анализировали на количество оставшегося исходного соединения с помощью ЖХ-МС/МС с использованием масс-спектрометра Applied Bio-systems API 4000. Такую же процедуру использовали для недейтерированного аналога соединения по формуле I и положительного контроля 7-этоксикумарина (1 мкМ). Тестирование проводили в трипликатах.

[258] *Анализ данных:* время полужизни $t_{1/2}$ *in vitro* для тестируемых соединений рассчитывали из наклонов линейной регрессии процента оставшегося исходного соединения (ln) в зависимости от времени инкубации.

$$in\ vitro\ t_{1/2} = 0,693/k$$

$k = -$ [наклон линейной регрессии процента оставшегося исходного соединения (ln) в зависимости от времени инкубации]

Кажущийся собственный клиренс был рассчитан с использованием следующего уравнения:

CL_{int} (мл/мин/кг) = $(0,693/in\ vitro\ t_{1/2})$ (инкубационный объем/мг микросом) (45 мг микросом/грамм печени) (20 г печени/кг массы тела)

[259] Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Результаты показаны в таблицах 5 и 6 ниже.

Таблица 5

| Идентификационный № соединения | Экспер. № 2506 $t_{1/2}$ (мин) | Экспер. № 2506 CL_{int} (мл/мин/кг) | % Δ |
|--------------------------------|--------------------------------------|---|-------------|
| Волинансерин | 48,5 | 3,2 | |
| Соединение 147 | 67,2 | 2,3 | 38,7 |
| Соединение 115 | 69,5 | 2,3 | 43,3 |
| Соединение 148 | 71,2 | 2,2 | 46,9 |
| Соединение 131 | 71,3 | 2,4 | 47,1 |
| Соединение 151 | 69,9 | 2,3 | 44,3 |
| Соединение 159 | 84,9 | 1,9 | 75,0 |

Таблица 6

| Идентификационный № соединения | Экспер. № 2503 $t_{1/2}$ (мин) | Экспер. № 2503 CL_{int} (мл/мин/кг) | % Δ |
|--------------------------------|--------------------------------------|---|-------------|
| Волинансерин | 44,69 | 3,5 | |
| Соединение 203 | 47,65 | 3,4 | 6,6 |
| Соединение 215 | 46,62 | 3,4 | 4,3 |
| Соединение 347 | 48,92 | 3,2 | 9,5 |
| Соединение 359 | 65,80 | 2,4 | 47,2 |
| Соединение 383 | 74,04 | 2,3 | 65,7 |

[260] В этих экспериментах значения, равные или превышающие 15% увеличения времени полужизни, считаются значимыми различиями. Если соотношение кажущегося собственного клиренса (дейтерированное соединение/волинансерин) представляет собой $> 1,15$ или $< 0,85$, то считается, что существует значимая разница.

[261] Результаты показывают, что дейтерированные соединения 147, 115, 148, 131, 151, 159, 359 и 383 демонстрируют значительное увеличение времени полужизни ($t_{1/2}$) в микросомах клеток печени человека по сравнению с недейтерированным волинансерин, в то время как дейтерированные соединения 203, 215 и 347 не показали значительного увеличения времени полужизни ($t_{1/2}$) в микросомах клеток печени человека.

Пример 13. Оценка метаболической стабильности в CYP3A4 суперсомах.

Материалы и способы:

[262] *Материалы:* CYP3A4 supersomes™ получали от компании Corning Gentest. Восстановленную форму β -никотинамид адениндинуклеотидфосфата (NADPH), хлорид магния ($MgCl_2$) и диметилсульфоксид (DMSO) приобретали у Sigma-Aldrich. Соединения D-кризотиниба поставлялись Concert Pharmaceuticals.

[263] *Определение метаболической стабильности:* 10 мМ исходные растворы тестируемых соединений приготавливали в DMSO. 7,5 мМ исходный раствор разбавляли до 12,75 мМ в ацетонитриле (ACN). Суперсомы CYP3A4 разбавляли до 50 пмоль/мл в 0,1 М фосфатно-калиевом буфере, pH 7,4, содержащем 3 мМ $MgCl_2$. Разбавленные суперсомы добавляли в лунки 96-луночного многолуночного полипропиленового планшета в трех повторах. 10 мкл 12,75 мМ раствора тестируемого соединения добавляли к суперсомам, и смесь нагревали в течение 10 минут. Реакции инициировали добавлением предварительно нагретого раствора NADPH. Конечный реакционный объем составлял 0,5 мл и содержал 50 пмоль/мл CYP3A4 суперсом, 0,25 мМ тестируемое соединение и 2 мМ NADPH в 0,1 М фосфатно-калиевом буфере, pH 7,4, и 3 мМ $MgCl_2$. Реакционные смеси инкубировали при 37°C, и аликвоты по 50 мкл отбирали через 0, 5, 10, 20 и 30 минут и добавляли в 96-луночные планшеты с мелкими лунками, которые содержали 50 мл ледяного ACN с внутренним стандартом для остановки реакций. Планшеты оставляли при 4°C в течение 20 минут, после чего в лунки планшета добавляли 100 мкл воды перед центрифугированием

для осаждения выпавших белков. Супернатанты переносили в другой 96-луночный планшет и анализировали на количество оставшегося исходного вещества с помощью ЖХ-МС/МС с использованием масс-спектрометра Applied Bio-systems API 4000.

[264] **Анализ данных:** время полужизни $t_{1/2}$ *in vitro* для тестируемых соединений рассчитывали из наклонов линейной регрессии процента оставшегося исходного соединения (\ln) в зависимости от времени инкубации.

$$\text{in vitro } t_{1/2} = 0,693/k$$

k = -[наклон линейной регрессии процента оставшегося исходного соединения (\ln) в зависимости от времени инкубации]

[265] Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Результаты показаны в таблицах 7 и 8 ниже.

Таблица 7

| Идентификационный № соединения | Экспер. № 2503 | |
|--------------------------------|--------------------|-------------|
| | $t_{1/2}$ (мин) | % Δ |
| Волиансерин | 12,6 | |
| Соединение 147 | 20,4 | 61,4 |
| Соединение 115 | 19,1 | 50,9 |
| Соединение 148 | 19,6 | 54,9 |
| Соединение 131 | 17,5 | 38,5 |
| Соединение 151 | 16,8 | 33,0 |
| Соединение 159 | 18,1 | 43,2 |

Таблица 8

| Идентификационный № соединения | Экспер. № 2505 | |
|--------------------------------|--------------------|-------------|
| | $t_{1/2}$ (мин) | % Δ |
| Волиансерин | 14,6 | |
| Соединение 203 | 13,7 | -5,9 |
| Соединение 215 | 15,0 | 2,9 |
| Соединение 347 | 20,4 | 39,7 |
| Соединение 359 | 19,3 | 32,3 |
| Соединение 383 | 19,0 | 30,1 |

[266] В этих экспериментах значения, равные или превышающие 15% увеличения времени полужизни, считаются значимыми различиями. Результаты показывают, что дейтерированные соединения 147, 115, 148, 131, 151, 159, 347, 359 и 383 демонстрируют

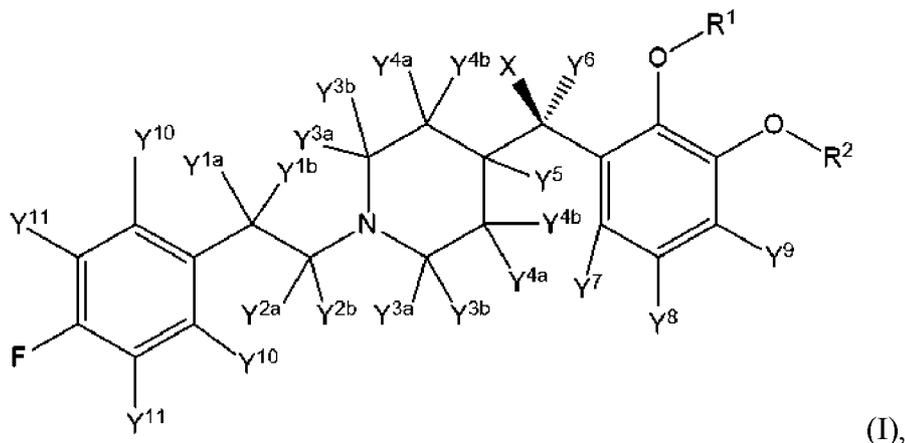
значительное увеличение времени полужизни ($t_{1/2}$) в СУР3А4 суперсомах по сравнению с недейтерированным волинансерином, в то время как дейтерированные соединения 203 и 215 не показывают этого эффекта.

[267] Соответствующие идеи всех патентов, опубликованных заявок и ссылок, цитируемых в настоящем документе, полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

[268] Без дополнительного описания, предполагается, что специалист в данной области техники может, используя предыдущее описание и иллюстративные примеры, синтезировать и использовать соединения по настоящему изобретению и применить на практике заявленные способы. Следует понимать, что предшествующие описание и примеры просто представляют подробное описание некоторых предпочтительных вариантов осуществления. Для специалистов в данной области техники будет очевидно, что различные модификации и эквиваленты могут быть выполнены без отклонения от сущности и объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ и $-CD_3$;

X представляет собой $-OH$ или $-F$; и

каждый из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} независимо выбирают из водорода и дейтерия;

при условии, что по меньшей мере один из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий;

при условии, что когда каждый из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой дейтерий, то по меньшей мере один из Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий; и

при условии, что когда каждый из Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} и Y^{4b} представляет собой дейтерий, то по меньшей мере один из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий,

где каждое положение, обозначенное как дейтерий, имеет по меньшей мере 50,1% включения дейтерия.

2. Соединение по п. 1, где R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$.

3. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где X представляет собой $-OH$.

4. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где каждый из Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород.

5. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где Y^{4a} и Y^{4b} являются одинаковыми.

6. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород.

7. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми.

8. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми.

9. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми.

10. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$; X представляет собой -ОН; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; и Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми.

11. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$; X представляет собой -ОН; каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; и Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми.

12. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где Y^{2a} и Y^{2b} представляют собой дейтерий.

13. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

14. Соединение по п.1, где X представляет собой -ОН; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми; и каждый из Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} представляет собой водород; и соединение выбирают из любого из соединений, представленных в таблице 1 ниже:

Таблица 1

| Соединение № | R^1 | R^2 | Y^{1a}/Y^{1b} | Y^{2a}/Y^{2b} | Y^{3a}/Y^{3b} | Y^6 |
|--------------|--------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| 100 | CH_3 | CH_3 | H | H | H | D |
| 101 | CH_3 | CH_3 | H | H | D | H |
| 102 | CH_3 | CH_3 | H | H | D | D |
| 103 | CH_3 | CH_3 | H | D | H | H |
| 104 | CH_3 | CH_3 | H | D | H | D |
| 105 | CH_3 | CH_3 | H | D | D | H |
| 106 | CH_3 | CH_3 | H | D | D | D |
| 107 | CH_3 | CH_3 | D | H | H | H |
| 108 | CH_3 | CH_3 | D | H | H | D |
| 109 | CH_3 | CH_3 | D | H | D | H |
| 110 | CH_3 | CH_3 | D | H | D | D |
| 111 | CH_3 | CH_3 | D | D | H | H |
| 112 | CH_3 | CH_3 | D | D | H | D |
| 113 | CH_3 | CH_3 | D | D | D | H |
| 114 | CH_3 | CH_3 | D | D | D | D |
| 115 | CH_3 | CD_3 | H | H | H | H |
| 116 | CH_3 | CD_3 | H | H | H | D |

| | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|
| 117 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | H |
| 118 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | D |
| 119 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | H |
| 120 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | D |
| 121 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | H |
| 122 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | D |
| 123 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | H |
| 124 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | D |
| 125 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | H |
| 126 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | D |
| 127 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | H |
| 128 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | D |
| 129 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | H |
| 130 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | D |
| 131 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 132 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | D |
| 133 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | H |
| 134 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | D |
| 135 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | H |
| 136 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | D |
| 137 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | H |
| 138 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | D |
| 139 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | H |
| 140 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | D |
| 141 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | H |
| 142 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | D |
| 143 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | H |
| 144 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | D |
| 145 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | H |
| 146 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | D |
| 147 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | H |
| 148 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | D |
| 149 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | H |
| 150 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | D |

| | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|
| 151 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | H |
| 152 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | D |
| 153 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | H |
| 154 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D |
| 155 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | H |
| 156 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | D |
| 157 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | H |
| 158 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | D |
| 159 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | H |
| 160 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | D |
| 161 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | H |
| 162 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D |

или фармацевтически приемлемая соль любого из указанных выше соединений, где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

15. Соединение по п.1, где X представляет собой -OH; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми; и каждый из Y^{4a}, Y^{4b}, Y⁵, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰ и Y¹¹ представляет собой водород; и соединение выбирают из любого из соединений, представленных в таблице 2 ниже:

Таблица 2

| Соединение № | R ¹ | R ² | Y ^{1a} /Y ^{1b} | Y ^{2a} /Y ^{2b} | Y ^{3a} /Y ^{3b} | Y ⁶ |
|--------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| 131 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 115 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | H |
| 147 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | H |
| 132 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | D |
| 116 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | D |
| 148 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | D |
| 139 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | H |
| 123 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | H |
| 155 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | H |
| 135 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | H |
| 119 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | H |
| 151 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | H |
| 137 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | H |
| 121 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | H |

| | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|
| 153 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | H |
| 138 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | D |
| 122 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | D |
| 154 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D |
| 145 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | H |
| 129 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | H |
| 161 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | H |
| 146 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | D |
| 130 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | D |
| 162 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D |

или фармацевтически приемлемая соль любого из указанных выше соединений, где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

16. Соединение по п.1, где X представляет собой -OH; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми; Y^{4a} и Y^{4b} являются одинаковыми; и каждый из Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰ и Y¹¹ представляют собой водород; и соединение выбирают из любого из соединений, представленных в таблице 3 ниже:

Таблица 3

| Соединение № | R ¹ | R ² | Y ^{1a} /Y ^{1b} | Y ^{2a} /Y ^{2b} | Y ^{3a} /Y ^{3b} | Y ^{4a} /Y ^{4b} | Y ⁵ | Y ⁶ |
|--------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|
| 200 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | D | D | D |
| 201 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | D | H | D |
| 202 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | H | D | D |
| 203 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | D | H |
| 204 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | H | H |
| 205 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | H | D | H |
| 206 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | D | D |
| 207 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | H | D |
| 208 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | H | D | D |
| 209 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | D | H |
| 210 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | H | H |
| 211 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | H | D | H |
| 212 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | D | D |
| 213 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | H | D |
| 214 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | H | H | D | D |

| | | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|
| 215 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | D | H |
| 216 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | H | H |
| 217 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | H | D | H |
| 218 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | D | D |
| 219 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | H | D |
| 220 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | H | D | D |
| 221 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | D | H |
| 222 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | H | H |
| 223 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | H | D | H |
| 224 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | D | D |
| 225 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | H | D |
| 226 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | H | D | D |
| 227 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | D | H |
| 228 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | H | H |
| 229 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | H | D | H |
| 230 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | D | D |
| 231 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | H | D |
| 232 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | D | H | D | D |
| 233 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | D | H |
| 234 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | H | H |
| 235 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | H | D | H |
| 236 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | D | D |
| 237 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | H | D |
| 238 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | H | H | D | D |
| 239 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | D | H |
| 240 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | H | H |
| 241 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | H | D | H |
| 242 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | D | D |
| 243 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | H | D |
| 244 | CH ₃ | CH ₃ | D | D | D | H | D | D |
| 245 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | D | H |
| 246 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | H | H |
| 247 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | D | H |
| 248 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | D | D |

| | | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|
| 249 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | H | D |
| 250 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | D | D |
| 251 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | D | H |
| 252 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | H | H |
| 253 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | H | D | H |
| 254 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | D | D |
| 255 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | H | D |
| 256 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | D | H | D | D |
| 257 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | D | H |
| 258 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | H | H |
| 259 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | H | D | H |
| 260 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | D | D |
| 261 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | H | D |
| 262 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | H | H | D | D |
| 263 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | D | H |
| 264 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | H | H |
| 265 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | H | D | H |
| 266 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | D | D |
| 267 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | H | D |
| 268 | CH ₃ | CD ₃ | H | D | D | H | D | D |
| 269 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | D | H |
| 270 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | H | H |
| 271 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | H | D | H |
| 272 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | D | D |
| 273 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | H | D |
| 274 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | H | H | D | D |
| 275 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | D | H |
| 276 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | H | H |
| 277 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | H | D | H |
| 278 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | D | D |
| 279 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | H | D |
| 280 | CH ₃ | CD ₃ | D | H | D | H | D | D |
| 281 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | D | H |
| 282 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | H | H |

| | | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|
| 283 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | H | D | H |
| 284 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | D | D |
| 285 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | H | D |
| 286 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | H | H | D | D |
| 287 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | D | H |
| 288 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | H | H |
| 289 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | H | D | H |
| 290 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | D | D |
| 291 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | H | D |
| 292 | CH ₃ | CD ₃ | D | D | D | H | D | D |
| 293 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | D | D | H |
| 294 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | D | H | H |
| 295 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | H | D | H |
| 296 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | D | D | D |
| 297 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | D | H | D |
| 298 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | H | D | D |
| 299 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | D | H |
| 300 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | H | H |
| 301 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | H | D | H |
| 302 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | D | D |
| 303 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | H | D |
| 304 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | D | H | D | D |
| 305 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | D | H |
| 306 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | H | H |
| 307 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | H | D | H |
| 308 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | D | D |
| 309 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | D | H | D |
| 310 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | H | H | D | D |
| 311 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | D | H |
| 312 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | H | H |
| 313 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | H | D | H |
| 314 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | D | D |
| 315 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | H | D |
| 316 | CD ₃ | CH ₃ | H | D | D | H | D | D |

| | | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|
| 317 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | D | H |
| 318 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | H | H |
| 319 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | H | D | H |
| 320 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | D | D |
| 321 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | D | H | D |
| 322 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | H | H | D | D |
| 323 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | D | H |
| 324 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | H | H |
| 325 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | H | D | H |
| 326 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | D | D |
| 327 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | D | H | D |
| 328 | CD ₃ | CH ₃ | D | H | D | H | D | D |
| 329 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | D | H |
| 330 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | H | H |
| 331 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | H | D | H |
| 332 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | D | D |
| 333 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | D | H | D |
| 334 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | H | H | D | D |
| 335 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | D | H |
| 336 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | H | H |
| 337 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | H | D | H |
| 338 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | D | D |
| 339 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | D | H | D |
| 340 | CD ₃ | CH ₃ | D | D | D | H | D | D |
| 341 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | D | H |
| 342 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | H | H |
| 343 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | D | H |
| 344 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | D | D |
| 345 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | D | H | D |
| 346 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | D | D |
| 347 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | D | H |
| 348 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | H | H |
| 349 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | H | D | H |
| 350 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | D | D |

| | | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|
| 351 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | H | D |
| 352 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | H | D | D |
| 353 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | D | H |
| 354 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | H | H |
| 355 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | H | D | H |
| 356 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | D | D |
| 357 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | D | H | D |
| 358 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | H | D | D |
| 359 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | D | H |
| 360 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | H | H |
| 361 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | H | D | H |
| 362 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | D | D |
| 363 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | H | D |
| 364 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | H | D | D |
| 365 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | D | H |
| 366 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | H | H |
| 367 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | H | D | H |
| 368 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | D | D |
| 369 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | D | H | D |
| 370 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | H | D | D |
| 371 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | D | H |
| 372 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | H | H |
| 373 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | H | D | H |
| 374 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | D | D |
| 375 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | D | H | D |
| 376 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | D | H | D | D |
| 377 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | D | H |
| 378 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | H | H |
| 379 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | H | D | H |
| 380 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | D | D |
| 381 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | D | H | D |
| 382 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | H | D | D |
| 383 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | D | H |
| 384 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | H | H |

| | | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|
| 385 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | H | D | H |
| 386 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | D | D |
| 387 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | H | D |
| 388 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | H | D | D |

или фармацевтически приемлемая соль любого из указанных выше соединений, где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

17. Соединение по п.1, где X представляет собой -OH; Y^{1a} и Y^{1b} являются одинаковыми; Y^{2a} и Y^{2b} являются одинаковыми; Y^{3a} и Y^{3b} являются одинаковыми; Y^{4a} и Y^{4b} являются одинаковыми; и каждый из Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰ и Y¹¹ представляют собой водород; и соединение выбирают из любого из соединений, представленных в таблице 4 ниже:

Таблица 4

| Соединение № | R ¹ | R ² | Y ^{1a} /Y ^{1b} | Y ^{2a} /Y ^{2b} | Y ^{3a} /Y ^{3b} | Y ^{4a} /Y ^{4b} | Y ⁵ | Y ⁶ |
|--------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|
| 100 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | H | H | D |
| 107 | CH ₃ | CH ₃ | D | H | H | H | H | H |
| 155 | CD ₃ | CD ₃ | D | H | H | H | H | H |
| 115 | CH ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | H | H |
| 131 | CD ₃ | CH ₃ | H | H | H | H | H | H |
| 147 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | H | H |
| 148 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | H | H | H | D |
| 151 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | H | H | H | H |
| 159 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | H | H | H | H |
| 203 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | D | D | D | H |
| 215 | CH ₃ | CH ₃ | H | D | D | D | D | H |
| 347 | CD ₃ | CD ₃ | H | H | D | D | D | H |
| 359 | CD ₃ | CD ₃ | H | D | D | D | D | H |
| 383 | CD ₃ | CD ₃ | D | D | D | D | D | H |

или фармацевтически приемлемая соль любого из указанных выше соединений, где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своем природном изотопном содержании.

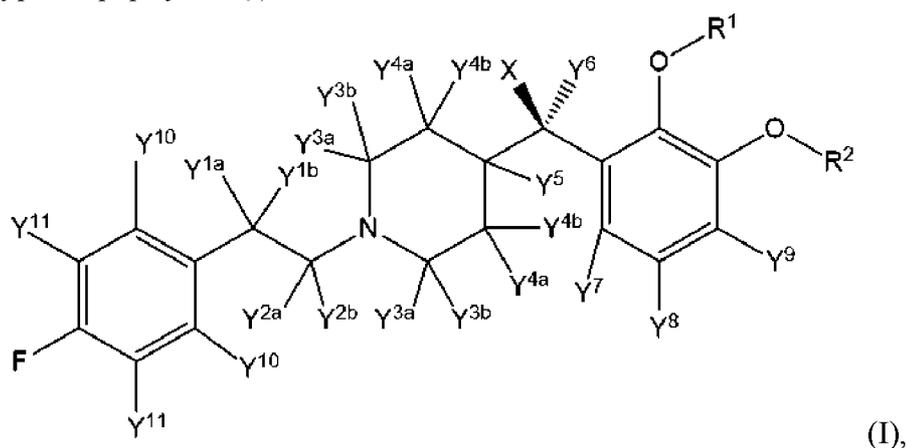
18. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где каждое положение, прямо обозначенное как дейтерий, имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия.

19. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где каждое положение, прямо обозначенное как дейтерий, имеет по меньшей мере 95% включения дейтерия.

20. Соединение по любому одному из предшествующих пп., где каждое положение, прямо обозначенное как дейтерий, имеет по меньшей мере 97% включения дейтерия.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное

структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ и $-CD_3$;

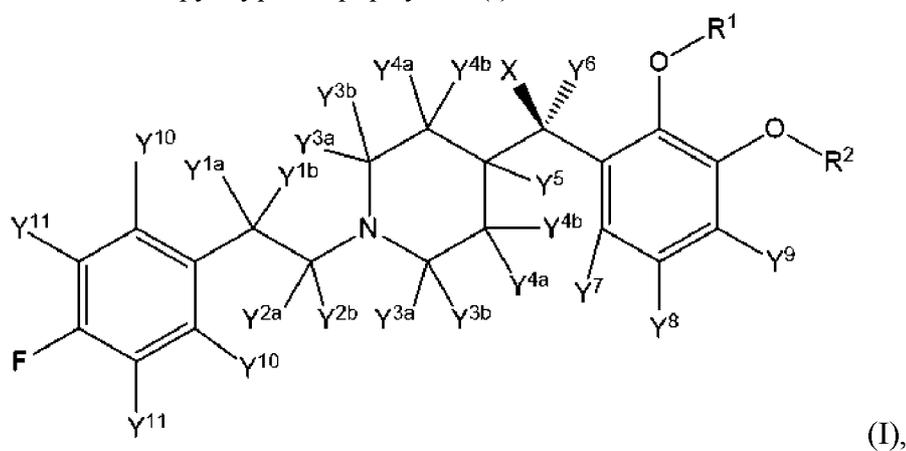
X представляет собой $-OH$ или $-F$; и

каждый из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} независимо выбирают из водорода и дейтерия;

при условии, что по меньшей мере один из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий; или

соединение по любому одному из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

22. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния, выбранного из психоза, шизофрении (включая хроническую шизофрению), шизоаффективного расстройства, болезни Паркинсона (включая психоз при болезни Паркинсона), деменции с тельцами Леви, нарушения сна (включая бессонницу), возбуждения, расстройства настроения (включая депрессию), тромбоэмболического расстройства, аутизма, синдрома гиперактивности и дефицита внимания и любой их комбинации, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение субъекту эффективного количества соединения, представленного структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ и $-CD_3$;

X представляет собой $-OH$ или $-F$; и

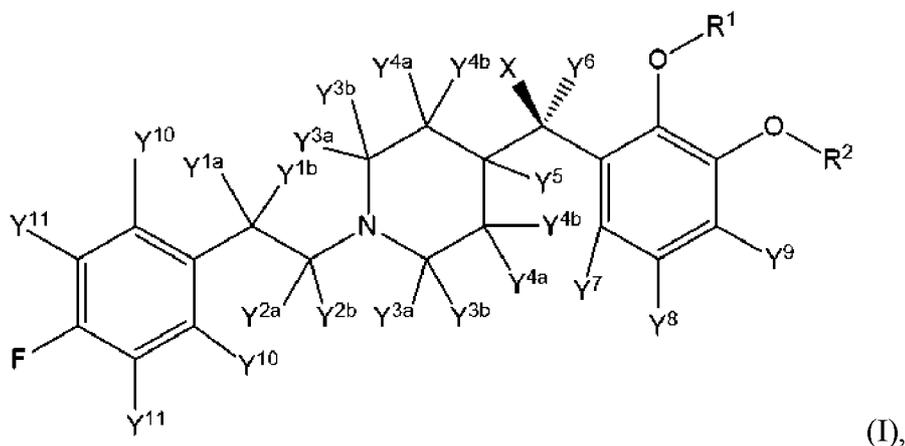
каждый из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} независимо выбирают из водорода и дейтерия;

при условии, что по меньшей мере один из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий;

соединение по любому одному из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль; и фармацевтическая композиция по п.17.

23. Способ по п.22, где субъектом является человек.

24. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики заболевания или состояния, выбранного из психоза, шизофрении (включая хроническую шизофрению), шизоаффективного расстройства, болезни Паркинсона (включая психоз при болезни Паркинсона), деменции с тельцами Леви, нарушения сна (включая бессонницу), возбуждения, расстройства настроения (включая депрессию), тромбоэмболического расстройства, аутизма, синдрома гиперактивности и дефицита внимания и любой их комбинации, содержащая соединение, представленное структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

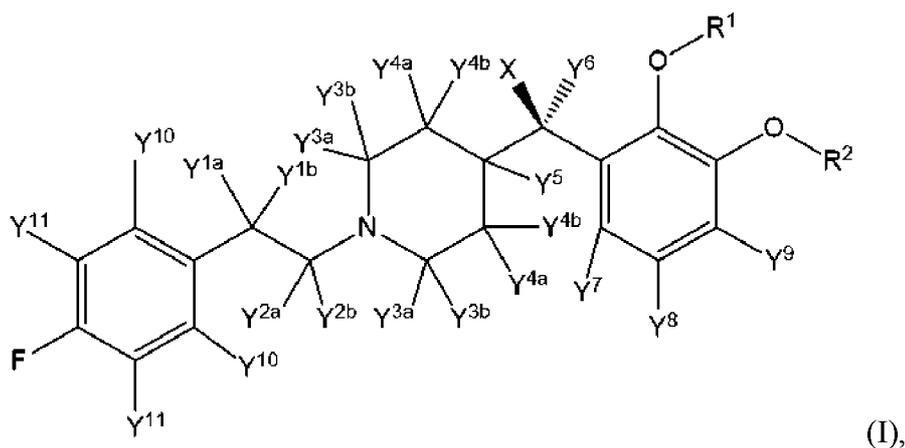
R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ и $-CD_3$;

X представляет собой $-OH$ или $-F$; и

каждый из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} независимо выбирают из водорода и дейтерия;

при условии, что по меньшей мере один из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий; или соединение по любому одному из пп.1-15.

25. Соединение, представленное структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ и $-CD_3$;

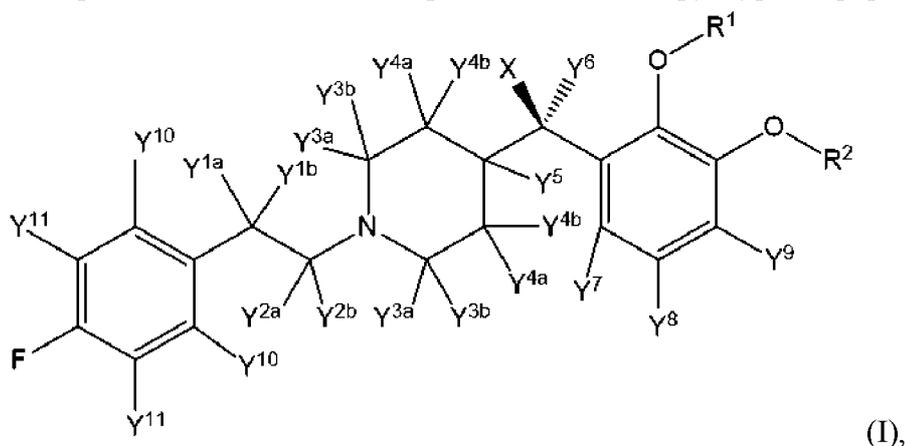
X представляет собой $-OH$ или $-F$; и

каждый из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} независимо выбирают из водорода и дейтерия;

при условии, что по меньшей мере один из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , R^1 и R^2 содержит дейтерий;

или соединение по любому одному из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль; для применения при лечении или профилактике заболевания или состояния, выбранного из психоза, шизофрении (включая хроническую шизофрению), шизоаффективного расстройства, болезни Паркинсона (включая психоз при болезни Паркинсона), деменции с тельцами Леви, нарушения сна (включая бессонницу), возбуждения, расстройства настроения (включая депрессию), тромбоэмболического расстройства, аутизма, синдрома гиперактивности и дефицита внимания и любой их комбинации.

26. Применение соединения, представленного структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$ и $-CD_3$;

X представляет собой $-OH$ или $-F$; и

каждый из Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{2a} , Y^{2b} , Y^{3a} , Y^{3b} , Y^{4a} , Y^{4b} , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} и Y^{11} независимо выбирают из водорода и дейтерия;

при условии, что по меньшей мере один из Y^{1a}, Y^{1b}, Y^{2a}, Y^{2b}, Y^{3a}, Y^{3b}, Y^{4a}, Y^{4b}, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹¹, R¹ и R² содержит дейтерий; или

соединения по любому одному из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли;

для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, выбранного из психоза, шизофрении (включая хроническую шизофрению), шизоаффективного расстройства, болезни Паркинсона (включая психоз при болезни Паркинсона), деменции с тельцами Леви, нарушения сна (включая бессонницу), возбуждения, расстройства настроения (включая депрессию), тромбоэмболического расстройства, аутизма, синдрома гиперактивности и дефицита внимания и любой их комбинации.

По доверенности