

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291482** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.30

(22) Дата подачи заявки
2020.11.12

(51) Int. Cl. **C07D 207/263** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **2019-206311**

(32) **2019.11.14**

(33) **JP**

(86) **PCT/IB2020/000962**

(87) **WO 2021/094832 2021.05.20**

(71) Заявитель:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

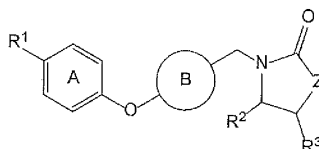
(72) Изобретатель:

**Икеда Сюхей, Камата Макото, Огуро
Юя, Аида Джумпей, Таварайши
Тайсуке, Вакабаяши Такеши, Оябу
Норио, Отида Ацуко, Иванага
Коунти, Ямамото Сатоси, Мураками
Масатака, Накамура Минору,
Ямагути Фуми, Юкава Такафуми (JP)**

(74) Представитель:

**Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.,
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Парамонова К.В., Прищепный
С.В., Джермакян Р.В. (RU)**

(57) Соединение формулы (I)



или его соль, которые могут оказывать антагонистическое действие на рецептор NMDA, который содержит субъединицу NR2B, и могут быть полезны в качестве профилактического или терапевтического средства при депрессии, биполярном расстройстве, мигрени, боли, периферических симптомах деменции и тому подобное.

A1

202291482

202291482

A1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОПИСАНИЕ

[1] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявкой на выдачу патента Японии № 2019-206311, поданной 14 ноября 2019 года, содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[2] Настоящее раскрытие относится к гетероциклическим соединениям, которые могут оказывать антагонистическое действие на рецептор N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA), содержащий субъединицу NR2B и могут быть полезны в качестве профилактических или терапевтических средств при депрессии, биполярном расстройстве, мигрени, боли, периферических симптомах деменции и тому подобное.

[3] Основным возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе (например в головном и спинном мозге) является глутаминовая кислота, и передача ее сигнала осуществляется конъюгированным с ионным каналом рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA), рецептором гамма-амино-3-гидрокси-5-метилоксазол-4-пропионовой кислоты (AMPA)/каиновой кислоты (КА), и метаботропным рецептором глутамата. Среди них рецептор NMDA обладает высокой проницаемостью для некоторых катионов, включая ионы кальция, и опосредует возбуждающую нейротрансмиссию путем деполяризации нервных клеток. Кроме того, кальций, который поступает в клетку посредством рецептора NMDA, функционирует как вторичный мессенджер и вызывает пластические изменения в функции нерва за счет таких действий, как изменения сигналов внутриклеточного фосфорилирования и регуляция транскрипции и трансляции генов, и таким образом рецепторы NMDA играют важную роль в регуляции функции центральной нервной системы.

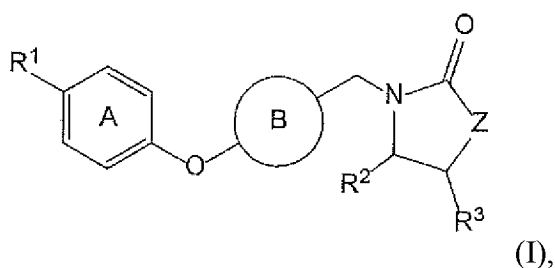
[4] Рецептор NMDA представляет собой рецептор, состоящий из тетрамера, в котором связаны две или три субъединицы из числа субъединиц NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A и NR3B, и считается, что наличие субъединицы NR1 необходимо для его функционирования в качестве рецептора для проведения возбуждающей нейротрансмиссии. Поскольку субъединица NR1 входит в состав функциональных рецепторов NMDA, она широко распространена в центральной нервной системе. С другой стороны, распределение и время экспрессии субъединицы NR2 различны для каждой субъединицы. Например, субъединицы NR2A и NR2C впервые обнаруживают непосредственно перед рождением, тогда как субъединицы NR2A и NR2C наблюдаются с ранней стадии внутриутробного развития. Кроме того, например, субъединица NR2A

широко распространена в головном мозге, тогда как субъединица NR2B локально экспрессируется в переднем мозге, а субъединица NR2C локально экспрессируется в мозжечке.

[5] Рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, цель настоящего раскрытия, в высокой степени экспрессируется в коре головного мозга (особенно в слоях 2 и 3), гиппокампе, миндалевидном теле, вентральном ядре таламуса и обонятельной луковице головного мозга взрослых грызунов. Кроме того, рецептор заключен в заднем роге спинного мозга, особенно во втором слое. Кроме того, в одиночной клетке рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, наиболее сильно экспрессируется в постсинаптическом уплотнении, и его экспрессия также наблюдается во внесинаптической области. Это подтверждает, что рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, имеет обширный функционал в головном мозге и может быть эффективным для профилактики или лечения заболеваний центральной нервной системы.

[6] В настоящем раскрытии представлены гетероциклические соединения и содержащие их фармацевтические композиции, которые могут оказывать антагонистическое действие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, и могут быть полезны в качестве профилактических или терапевтических средств при депрессии, биполярном расстройстве, мигрени, боли, периферических симптомах деменции и тому подобное.

[7] В настоящем документе раскрыты: [1] Соединение формулы (I):



или его соль (которое в сокращенном виде может упоминаться в данном документе как «соединение (I)»), где:

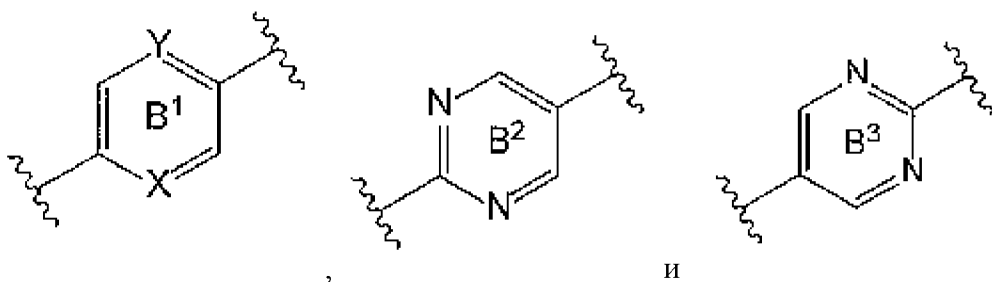
R^1 выбирают из галогенов и C_{1-3} алкильных групп, необязательно замещенных по меньшей мере одним атомом фтора;

R^2 выбирают из C_{1-3} алкильных групп, необязательно замещенных по меньшей мере одним атомом фтора;

R^3 выбирают из водорода и гидроксигрупп;

кольцо А выбирают из необязательно замещенных бензольных групп;

кольцо В выбирают из групп со следующими формулами:



где:

каждый из X и Y независимо выбирают из углерода и азота;

кольцо B¹ выбирают из необязательно замещенных бензольных групп, необязательно замещенных пиридиновых групп и необязательно замещенных пиразиновых групп;

кольцо B² выбирают из необязательно замещенных пиримидиновых групп; и

кольцо B³ выбирают из необязательно замещенных пиримидиновых групп; а

Z выбирают из CH₂, CF₂, O и NH.

[8] Также в данном документе раскрыто [2] Соединение согласно [1] или его соль, где:

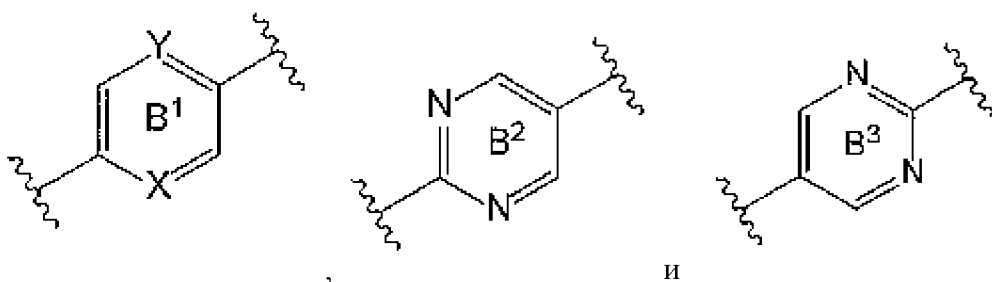
R¹ выбирают из галогенов и C₁₋₃ алкильных групп, необязательно замещенных одним-тремя атомами фтора;

R² выбирают из C₁₋₃ алкильных групп, необязательно замещенных одним-тремя атомами фтора;

R³ выбирают из водорода и гидроксильных групп;

кольцо A выбирают из бензольных групп, необязательно замещенных одним-четырьмя атомами галогенов;

кольцо B выбирают из групп со следующими формулами:



где:

каждый из X и Y независимо выбирают из углерода и азота;

кольцо B¹ выбирают из незамещенной бензольной группы, незамещенных пиридиновых групп и незамещенной пиразиновой группы;

кольцо B² представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; и

кольцо B³ представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; а

Z выбирают из CH₂, CF₂, O и NH.

[9] Также в данном документе раскрыто [3] соединение согласно [1] или его соль, где:

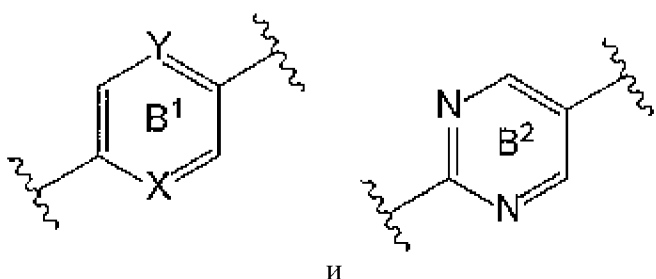
R¹ выбирают из галогенов и C₁₋₃ алкильных групп, необязательно замещенных одним или двумя атомами фтора;

R² выбирают из незамещенных C₁₋₃ алкильных групп;

R³ выбирают из водорода и гидроксильных групп;

кольцо A выбирают из бензольных групп, необязательно замещенных одним или двумя атомами галогенов;

кольцо B выбирают из групп со следующими формулами:



где:

одним из X и Y является углерод, а другим является азот;

кольцо B¹ выбирают из незамещенных пиридиновых групп; и

кольцо B² представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; а

Z представляет собой CH₂ или O.

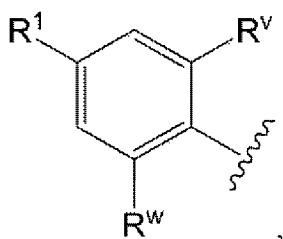
[10] Также в данном документе раскрыто [4] соединение согласно [1] или его соль, где:

R¹ выбирают из галогенов и C₁₋₃ алкильных групп, необязательно замещенных одним или двумя атомами фтора;

R² выбирают из незамещенных C₁₋₃ алкильных групп;

R³ выбирают из водорода и гидроксильных групп;

кольцо A выбирают из групп формулы:

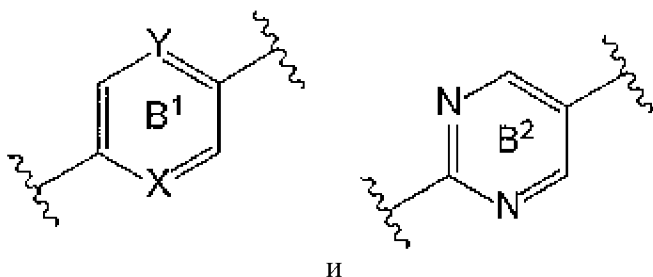


где:

R^v выбирают из галогенов; а

R^w выбирают из водорода и галогенов;

кольцо В выбирают из групп со следующими формулами:



где:

одним из X и Y является углерод, а другим является азот;

кольцо B¹ выбирают из незамещенных пиридиновых групп; а

кольцо B² представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; а

Z представляет собой CH₂ или O.

[11] Также в данном документе раскрыт [5] (4S,5S)-1-({6-[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]пиридин-3-ил}метил)-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он и его соли.

[12] Также в настоящем документе раскрыт [6] (5S)-1-{[2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-5-метилпирролидин-2-он и его соли.

[13] Также в настоящем документе раскрыт [7] (4S)-3-{[2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-4-метил-1,3-оксазолидин-2-он и его соли.

[14] Также в настоящем документе раскрыты [8] фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений согласно [1] и их солей.

[15] Также в настоящем документе раскрыты [9] фармацевтические композиции согласно [8], в которых по меньшей мере одно соединение является антагонистом рецептора NMDA, содержащего субъединицу NR2B.

[16] Также в настоящем документе раскрыты [10] фармацевтические композиции согласно [8], в которых по меньшей мере одно соединение является профилактическим или терапевтическим средством при депрессии, биполярном расстройстве, мигрени, боли или периферических симптомах деменции.

[17] Также в данном документе раскрыто [11] Соединение согласно [1] или его соль для использования с целью профилактики или лечения депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или периферических симптомов деменции.

[18] Также в данном документе раскрыт [12] Способ противодействия рецептору NMDA, содержащему субъединицу NR2B, у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему эффективной дозы по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений согласно [1] и их солей.

[19] Также в данном документе раскрыт [13] Способ профилактики или лечения депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или периферических симптомов деменции у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему эффективной дозы по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений согласно [1] и их солей.

[20] Также в данном документе раскрыто [14] Использование по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений согласно [1] и их солей, для изготовления профилактического или терапевтического средства для лечения депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или периферических симптомов деменции.

[21] В настоящем раскрытии представлены гетероциклические соединения и содержащие их фармацевтические композиции, которые могут оказывать антагонистическое действие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B и могут быть полезны в качестве профилактических или терапевтических средств при депрессии, биполярном расстройстве, мигрени, боли, периферических симптомах деменции и тому подобное.

[22] Определение каждого заместителя, используемого в настоящем описании, подробно описано ниже. Каждый заместитель имеет следующие определения, если не указано иное.

[23] Неограничивающие примеры «галогенов» включают фтор, хлор, бром и йод.

[24] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₁₋₆ алкильных групп» включают метильную группу, этильную группу, пропильную группу, изопропильную группу, бутильную группу, изобутильную группу, втор-бутильную группу, трет-бутильную группу, пентильную группу, изопентильную группу, неопентильную группу, 1-этилпропильную группу, гексильную группу, изогексильную группу, 1,1-диметилбутильную группу, 2,2-диметилбутильную группу, 3,3-диметилбутильную группу и 2-этилбутильную группу.

[25] В настоящем описании «C₁₋₆ алкильные группы, необязательно замещенные по меньшей мере одним галогеном», включают, но без ограничения, C₁₋₆ алкильные группы, которые могут быть замещены одним-семью, например одним-пятью, галогенами. Неограничивающие примеры включают метильную группу, хлорметильную группу, диформетильную группу, трихлорметильную группу, трифторметильную группу, этильную группу, 2-бромэтильную группу, 2,2,2-трифторэтильную группу, тетрафторэтильную группу, пентафторэтильную группу, пропильную группу, 2,2-дифторпропильную группу, 3,3,3-трифторпропильную группу, изопропильную группу, бутильную группу, 4,4,4-трифторбутильную группу, изобутильную группу, втор-

бутильную группу, трет-бутильную группу, пентильную группу, изопентильную группу, неопентильную группу, 5,5,5-трифторпентильную группу, гексильную группу и 6,6,6-трифторгексильную группу.

[26] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₂₋₆ алкенильных групп» включают этенильную группу, 1-пропенильную группу, 2-пропенильную группу, 2-метил-1-пропенильную группу, 1-бутенильную группу, 2-бутенильную группу, 3-бутенильную группу, 3-метил-2-бутенильную группу, 1-пентенильную группу, 2-пентенильную группу, 3-пентенильную группу, 4-пентенильную группу, 4-метил-3-пентенильную группу, 1-гексенильную группу, 3-гексенильную группу и 5-гексенильную группу.

[27] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₂₋₆ алкинильных групп» включают этинильную группу, 1-пропинильную группу, 2-пропинильную группу, 1-бутинильную группу, 2-бутинильную группу, 3-бутинильную группу, 1-пентенильную группу, 2-пентенильную группу, 3-пентенильную группу, 4-пентенильную группу, 1-гексилильную группу, 2-гексилильную группу, 3-гексилильную группу, 4-гексилильную группу, 5-гексилильную группу и 4-метил-2-пентенильную группу.

[28] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₃₋₁₀ циклоалкильных групп» включают циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, циклогептильную группу, циклооктильную группу, бицикло [2.2.1] гептильную группу, бицикло [2.2.2] октильную группу, бицикло [3.2.1] октильную группу и адамантильную группу.

[29] В настоящем описании «необязательно галогенированные C₃₋₁₀ циклоалкильные группы» (то есть «C₃₋₁₀ циклоалкильные группы, необязательно замещенные по меньшей мере одним галогеном») включают, но без ограничения, C₃₋₁₀ циклоалкильные группы, которые могут быть замещены одним- семью, например одним-пятью, галогенами. Неограничивающие примеры включают циклопропильную группу, 2,2-дифторциклопропильную группу, 2,3-дифторциклопропильную группу, циклобутильную группу, дифторциклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, циклогептильную группу и циклооктильную группу.

[30] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₃₋₁₀ циклоалкенильных групп» включают циклопропенильную группу, циклобутенильную группу, циклопентенильную группу, циклогексенильную группу, циклогептенильную группу и циклооктенильную группу.

[31] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₆₋₁₄ арильных групп» включают фенильную группу, 1-нафтильную группу, 2-нафтильную группу, 1-антрильную группу, 2-антрильную группу и 9-антрильную группу.

[32] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₇₋₁₆ аралкильных групп» включают бензильную группу, фенэтильную группу, нафтилметильную группу и фенилпропильную группу.

[33] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₁₋₆ алкоксигрупп» включают метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, изопропоксигруппу, бутоксигруппу, изобутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, пентилоксигруппу и гексилоксигруппу.

[34] В настоящем описании «необязательно галогенированные C₁₋₆ алкоксигруппы» (то есть «C₁₋₆ алкоксигруппы, необязательно замещенные по меньшей мере одним галогеном») включают, но без ограничения, C₁₋₆ алкоксигруппы, которые могут быть замещены одним- семью, например одним- пятью, галогенами. Неограничивающие примеры включают метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, 2,2,2-трифторэтоксигруппу, пропоксигруппу, изопропоксигруппу, бутоксигруппу, 4,4,4-трифторбутоксигруппу, изобутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, пентилоксигруппу и гексилоксигруппу.

[35] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₃₋₁₀ циклоалкилоксигрупп» включают циклопропилоксигруппу, циклобутилоксигруппу, циклопентилоксигруппу, циклогексилоксигруппу, циклогептилоксигруппу и циклооктилоксигруппу.

[36] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₁₋₆ алкилтиогрупп» включают метилтиогруппу, этилтиогруппу, пропилтиогруппу, изопропилтиогруппу, бутилтиогруппу, втор-бутилтиогруппу, трет-бутилтиогруппу, пентилтиогруппу и гексилтиогруппу.

[37] В настоящем описании «необязательно галогенированные C₁₋₆ алкилтиогруппы» (то есть «C₁₋₆ алкилтиогруппы, необязательно замещенные по меньшей мере одним галогеном») включают, но без ограничения, C₁₋₆ алкилтиогруппы, которые могут быть замещены одним- семью, например одним- пятью, галогенами. Неограничивающие примеры включают метилтиогруппу, дифторметилтиогруппу, трифторметилтиогруппу, этилтиогруппу, пропилтиогруппу, изопропилтиогруппу, бутилтиогруппу, 4,4,4-трифторбутилтиогруппу, пентилтиогруппу и гексилтиогруппу.

[38] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₁₋₆ алкилкарбонильных групп» включают ацетильную группу, пропаноильную группу, бутаноильную группу, 2-метилпропаноильную группу, пентаноильную группу, 3-метилбутаноильную группу, 2-метилбутаноильную группу, 2,2-диметилпропаноильную группу, гексаноильную группу и гептаноильную группу.

[39] В настоящем описании «C₁₋₆ алкилкарбонильные группы, которые могут быть галогенированными» (то есть «C₁₋₆ алкилкарбонильные группы, необязательно замещенные по меньшей мере одним галогеном») включают, но без ограничения, C₁₋₆ алкилкарбонильные группы, которые могут быть замещены одним- семью, например одним-пятью, галогенами. Неограничивающие примеры включают ацетильную группу, хлорацетильную группу, трифторацетильную группу, трихлорацетильную группу, пропаноильную группу, бутаноильную группу, пентаноильную группу и гексаноильную группу.

[40] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₁₋₆ алкоксикарбонильные групп» включают метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, пропоксикарбонильную группу, изопропоксикарбонильную группу, бутоксикарбонильную группу, изобутоксикарбонильную группу, втор-бутоксикарбонильную группу, трет-бутоксикарбонильную группу, пентилоксикарбонильную группу и гексилоксикарбонильную группу.

[41] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₆₋₁₄ арилкарбонильных групп» включают бензоильную группу, 1-нафтоильную группу и 2-нафтоильную группу.

[42] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₇₋₁₆ аралкилкарбонильных групп» включают фенилацетильную группу и фенилпропионильную группу.

[43] В настоящем описании неограничивающие примеры «5-14-членных ароматических гетероциклических карбонильных групп» включают никотиноильную группу, изоникотиноильную группу, теноильную группу и фууроильную группу.

[44] В настоящем описании неограничивающие примеры «3-14-членных неароматических гетероциклических карбонильных групп» включают морфолинилкарбонильную группу, пиперидинилкарбонильную группу и пирролидинилкарбонильную группу.

[45] В настоящем описании неограничивающие примеры «моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильных групп» включают метилкарбамоильную группу, этилкарбамоильную группу, диметилкарбамоильную группу, диэтилкарбамоильную группу и N-этил-N-метилкарбамоильную группу.

[46] В настоящем описании неограничивающие примеры «моно- или ди-C₇₋₁₆ аралкилкарбамоильных групп» включают бензилкарбамоильную группу и фенэтилкарбамоильную группу.

[47] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₁₋₆ алкилсульфонильных групп» включают метилсульфонильную группу,

этилсульфонильную группу, пропилсульфонильную группу, изопропилсульфонильную группу, бутилсульфонильную группу, втор-бутилсульфонильную группу и трет-бутилсульфонильную группу.

[48] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₁₋₆ алкилсульфонильных групп, которые могут быть галогенированными» (то есть «C₁₋₆ алкилсульфонильные группы, необязательно замещенные по меньшей мере одним галогеном») включают, но без ограничения, C₁₋₆ алкилсульфонильные группы, которые могут быть замещены одним- семью, например одним-пятью, галогенами. Неограничивающие примеры включают метилсульфонильную группу, дифторметилсульфонильную группу, трифторметилсульфонильную группу, этилсульфонильную группу, пропилсульфонильную группу, изопропилсульфонильную группу, бутилсульфонильную группу, 4,4,4-трифторбутилсульфонильную группу, пентилсульфонильную группу и гексилсульфонильную группу.

[49] В настоящем описании неограничивающие примеры «C₆₋₁₄ арилсульфонильных групп» включают фенилсульфонильную группу, 1-нафтилсульфонильную группу и 2-нафтилсульфонильную группу.

[50] В настоящем описании неограничивающие примеры «заместителей» включают галогены, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенные углеводородные группы, необязательно замещенные гетероциклические группы, ацильные группы, необязательно замещенные аминогруппы, необязательно замещенные карбамоильные группы, необязательно замещенные тиокарбамоильные группы, необязательно замещенные сульфоамойные группы, необязательно замещенные гидроксигруппы, необязательно замещенные сульфанильные (SH) группы и необязательно замещенные силильные группы.

[51] В настоящем описании неограничивающие примеры «углеводородных групп» (включая, например, «углеводородные группы» в «углеводородных группах, которыми могут быть замещенные» или «необязательно замещенные углеводородные группы») включают C₁₋₆ алкильную группу, C₂₋₆ алкенильную группу, C₂₋₆ алкинильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкильную группу, C₃₋₁₀ циклоалкенильную группу, C₆₋₁₄ арильную группу и C₇₋₁₆ аралкильную группу.

[52] В настоящем описании неограничивающие примеры «углеводородных групп, которыми могут быть замещенные» (то есть «необязательно замещенные углеводородные группы») включают углеводородные группы, которые могут быть замещены по меньшей мере одним заместителем, выбранным из следующей группы А заместителей:

[Группа А заместителей]

- (1) галогены;
- (2) нитрогруппа;
- (3) цианогруппа;
- (4) оксогруппа;
- (5) гидроксигруппа;
- (6) C_{1-6} алкоксигруппы, обязательно замещенные по меньшей мере одним галогеном;
- (7) C_{6-14} арилоксигруппы (например феноксигруппа или нафтоксигруппа);
- (8) C_{7-16} аралкилоксигруппы (например бензилоксигруппа);
- (9) 5-14-членные ароматические гетероциклические оксигруппы (например пиридилоксигруппа);
- (10) 3-14-членные неароматические гетероциклические оксигруппы (например морфолинилоксигруппа и пиперидинилоксигруппа);
- (11) C_{1-6} алкилкарбонилксигруппы (например ацетоксигруппа или пропаноилоксигруппа);
- (12) C_{6-14} арилкарбонилксигруппы (например бензоилоксигруппа, 1-нафтоилоксигруппа или 2-нафтоилоксигруппа);
- (13) C_{1-6} алкоксикарбонилксигруппы (например метоксикарбонилксигруппа, этоксикарбонилксигруппа, пропоксикарбонилксигруппа или бутоксикарбонилксигруппа);
- (14) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоилоксигруппы (например метилкарбамоилоксигруппа, этилкарбамоилоксигруппа, диметилкарбамоилоксигруппа или диэтилкарбамоилоксигруппа);
- (15) C_{6-14} арилкарбамоилоксигруппы (например фенилкарбамоилоксигруппа или нафтилкарбамоилоксигруппа);
- (16) 5-14-членные ароматические гетероциклические карбонилксигруппы (например никотиноилоксигруппа);
- (17) 3-14-членные неароматические гетероциклические карбонилксигруппы (например морфолинилкарбонилксигруппа или пиперидинилкарбонилксигруппа);
- (18) C_{1-6} алкилсульфонилксигруппы, обязательно замещенные по меньшей мере одним галогеном (таким как метилсульфонилксигруппа или трифторметилсульфонилксигруппа);
- (19) C_{6-14} арилсульфонилксигруппы, обязательно замещенные C_{1-6} алкильной группой (например фенилсульфонилксигруппа или толуолсульфонилксигруппа);
- (20) C_{1-6} алкилтиогруппы, обязательно замещенные по меньшей мере одним

галогеном;

(21) 5-14-членные ароматические гетероциклические группы;

(22) 3-14-членные неароматические гетероциклические группы;

(23) формильная группа;

(24) карбоксигруппа;

(25) C_{1-6} алкилкарбонильные группы, необязательно замещенные по меньшей мере одним галогеном;

(26) C_{6-14} арилкарбонильные группы;

(27) 5-14-членные ароматические гетероциклические карбонильные группы;

(28) 3-14-членные неароматические гетероциклические карбонильные группы;

(29) C_{1-6} алкоксикарбонильные группы;

(30) C_{6-14} арилоксикарбонильные группы (например фенилоксикарбонильная группа, 1-нафтилоксикарбонильная группа или 2-нафтилоксикарбонильная группа);

(31) C_{7-16} аралкилоксикарбонильные группы (например бензилоксикарбонильная группа или фенэтилоксикарбонильная группа);

(32) карбамоильная группа;

(33) тиокарбамоильная группа;

(34) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильные группы;

(35) C_{6-14} арилкарбамоильные группы (например фенилкарбамоильная группа);

(36) 5-14-членные ароматические гетероциклические карбамоильные группы (например пиридилкарбамоильная группа или тиенилкарбамоильная группа);

(37) 3-14-членные неароматические гетероциклические карбамоильные группы (например морфолинилкарбамоильная группа или пиперидинилкарбамоильная группа);

(38) C_{1-6} алкилсульфонильные группы, необязательно замещенные по меньшей мере одним галогеном;

(39) C_{6-14} арилсульфонильные группы;

(40) 5-14-членные ароматические гетероциклические сульфонильные группы (например пиридилсульфонильная группа или тиенилсульфонильная группа);

(41) C_{1-6} алкилсульфонильные группы, необязательно замещенные по меньшей мере одним галогеном;

(42) C_{6-14} арилсульфинильные группы (например фенилсульфинильная группа, 1-нафтилсульфинильная группа или 2-нафтилсульфинильная группа);

(43) 5-14-членные ароматические гетероциклические сульфинильные группы (например пиридилсульфинильная группа или тиенилсульфинильная группа);

(44) аминогруппа;

(45) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппы (например метиламиногруппа, этиламиногруппа, пропиламиногруппа, изопропиламиногруппа, бутиламиногруппа, диметиламиногруппа, диэтиламиногруппа, дипропиламиногруппа, дибутиламиногруппа или N-этил-N-метиламиногруппа);

(46) моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппы (например фениламиногруппа);

(47) 5-14-членные ароматические гетероциклические аминогруппы (например пиридиламиногруппа);

(48) C_{7-16} аралкиламиногруппы (например бензиламиногруппа);

(49) формиламиногруппа;

(50) C_{1-6} алкилкарбониламиногруппы (например ацетиламиногруппа, пропаноиламиногруппа или бутаноиламиногруппа);

(51) (C_{1-6} алкил) (C_{1-6} алкилкарбонил) аминогруппы (например N-ацетил-N-метиламиногруппа);

(52) C_{6-14} арилкарбониламиногруппы (например фенилкарбониламиногруппа или нафтилкарбониламиногруппа);

(53) C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппы (например метоксикарбониламиногруппа, этоксикарбониламиногруппа, пропоксикарбониламиногруппа, бутоксикарбониламиногруппа или трет-бутоксикарбониламиногруппа);

(54) C_{7-16} аралкилоксикарбониламиногруппы (например бензилоксикарбониламиногруппа);

(55) C_{1-6} алкилсульфониламиногруппы (например метилсульфониламиногруппа или этилсульфониламиногруппа);

(56) C_{6-14} арилсульфониламиногруппы, которые могут быть замещены C_{1-6} алкильной группой (например фенилсульфониламиногруппа и толуолсульфониламиногруппа);

(57) C_{1-6} алкильные группы, необязательно замещенные по меньшей мере одним галогеном;

(58) C_{2-6} алкенильные группы;

(59) C_{2-6} алкинильные группы;

(60) C_{3-10} циклоалкильные группы;

(61) C_{3-10} циклоалкенильные группы; и

(62) C_{6-14} арильные группы.

[53] Неограничивающим примером количества заместителей в «углеводородных группах, которые могут быть замещены» (то есть «необязательно замещенные углеводородные группы») является от одного до пяти, например, от одного до трех. Когда

количество заместителей составляет два или более, каждый заместитель может быть таким же или может отличаться.

[54] В настоящем описании неограничивающие примеры «гетероциклических групп» (включая «гетероциклические группы» в «гетероциклических группах, которыми могут быть замещенные» или «необязательно замещенные гетероциклические группы») включают (i) ароматические гетероциклические группы, (ii) неароматические гетероциклические группы и (iii) 7-10-членные мостиковые гетероциклические группы, каждая из которых содержит по меньшей мере один атом углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве атомов, составляющих кольцо.

[55] В настоящем описании неограничивающие примеры «ароматических гетероциклических групп» (включая, например, «5-14-членные ароматические гетероциклические группы») включают 5-14-членные (например 5-10-членные) ароматические гетероциклические группы, содержащие по меньшей мере один атом углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве атомов, составляющих кольцо.

[56] Неограничивающие примеры «ароматических гетероциклических групп» включают 5-6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, например тиенильную группу, фурильную группу, пиррольную группу, имидазольную группу, пиразольную группу, тиазольную группу, изотиазольную группу, оксазольную группу, изоксазольную группу, пиридинную группу, пиразинную группу, пиримидинную группу, пиримидинную группу, 1,2,4-оксадиазольную группу, 1,3,4-оксадиазольную группу, 1,2,4-тиадиазольную группу, 1,3,4-тиадиазольную группу, триазольную группу, тетразольную группу и триазинную группу; и 8-14-членные конденсированные полициклические (например би- или трициклические) ароматические гетероциклические группы, например бензотиофенильную группу, бензофуранную группу, бензимидазольную группу, бензоксазольную группу, бензизоксазольную группу, бензотиазольную группу, бензизотиазольную группу, бензотриазольную группу, имидазопиридинную группу, тиенопиридинную группу, фуропиридинную группу, пирролопиридинную группу, пиролопиридинную группу, оксазопиридинную группу, тиазопиридинную группу, имидазопиридинную группу, имидазопиридинную группу, тиенопиримидинную группу, фуропиримидинную группу, пирролопиримидинную группу, пиролопиримидинную группу, оксазопиримидинную группу, тиазопиримидинную группу, пиролопиримидинную группу, нафт[2,3-

b]тиенильную группу, феноксатиинильную группу, индолильную группу, изоиндолильную группу, 1Н-индазолильную группу, пирнильную группу, изохинолильную группу, хинолильную группу, фталазинильную группу, нафтиридиинильную группу, хиноксалинильную группу, хиназолинильную группу, циннолинильную группу, карбазолильную группу, β -карболинильную группу, фенантридиинильную группу, акридиинильную группу, феназинильную группу, фенотиазинильную группу и феноксадиинильную группу.

[57] В настоящем описании неограничивающие примеры «неароматических гетероциклических групп» (включая, например, 3-14-членные неароматические гетероциклические группы) включают 3-14-членные (например 4-10-членные) неароматические гетероциклические группы, содержащие по меньшей мере один атом углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве атомов, составляющих кольцо.

[58] Неограничивающие примеры «неароматических гетероциклических групп» включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы, например азиридиинильную группу, оксиланильную группу, тиранильную группу, азетидинильную группу, оксетанильную группу, триэтанильную группу, тетрагидротиенильную группу, тетрагидрофуранильную группу, пирролинильную группу, пирролидинильную группу, имидазолинильную группу, имидазolidильную группу, оксазолинильную группу, оксазолидинильную группу, пиразолинильную группу, пиразолидинильную группу, тиазолинильную группу, тиазолидильную группу, тетрагидроизотиазолильную группу, тетрагидрооксазолильную группу, тетрагидроизооксазолильную группу, пиперидинильную группу, пиперазинильную группу, тетрагидропиридиинильную группу, дигидропиридиинильную группу, дигидротиопиранильную группу, тетрагидропиримидинильную группу, тетрагидропиридазинильную группу, дигидропиранильную группу, тетрагидропиранильную группу, тетрагидротиопиранильную группу, морфолинильную группу, тиоморфолинильную группу, азепанильную группу, diaзепанильную группу, азепинильную группу, оксепанильную группу, азоканильную группу и diaзоканильную группу; и 9-14-членные конденсированные полициклические (например би- или трициклические) неароматические гетероциклические группы, например дигидробензофуранильную группу, дигидробензоимидазолильную группу, дигидробензоксазолильную группу, дигидробензотиазолильную группу, дигидробензоизотиазолильную группу, дигидронафто [2,3-b] тиенильную группу, тетрагидроизохинолильную группу, тетрагидрохинолильную группу, 4Н-хинолидильную

группу, индолинильную группу, изоиндолинильную группу, тетрагидротиено [2,3-с] Пиридилильную группу, тетрагидробензоазепиниленную группу, тетрагидрохиноксалинильную группу, тетрагидрофенантридиниленную группу, гексагидрофенотиазиниленную группу, гексагидрофеноксадиниленную группу, тетрагидрофталазиниленную группу, тетрагидронафтиридилиленную группу, тетрагидрохиназолиниленную группу, тетрагидроциннолиниленную группу, тетрагидрокарбазолиниленную группу, тетрагидро- β -карболиниленную группу, тетрагидроакридилиленную группу, тетрагидрофеназиниленную группу, тетрагидротиоксантилиленную группу и октагидроизохинолиниленную группу.

[59] В настоящем описании неограничивающие примеры «7-10-членных мостиковых гетероциклических групп» включают хинуклидиниленную группу и 7-азабицикло [2.2.1] гептанильную группу.

[60] В настоящем описании неограничивающие примеры «азотсодержащих гетероциклических групп» включают гетероциклические группы, содержащие по меньшей мере один атом азота в качестве атома, составляющего кольцо.

[61] В настоящем описании примеры «гетероциклических групп, которыми могут быть замещенные» (то есть «необязательно замещенные гетероциклические группы») включают, но без ограничения, гетероциклические группы, которые могут быть замещены одним или более заместителями, выбранными из группы А заместителей, описанной выше.

[62] Неограничивающий пример количества заместителей в «гетероциклических группах, которые могут быть замещены» (то есть «необязательно замещенные гетероциклические группы»), составляет от одного до трех. Когда количество заместителей составляет два или более, каждый заместитель может быть таким же или может отличаться.

[63] В настоящем описании неограничивающие примеры «ацильных групп» включают формильную группу, карбоксигруппу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфиновую группу, сульфогруппу, сульфамойльную группу и фосфоновую группу, каждая из которых может быть замещена «одним или двумя заместителями, выбранными из C₁₋₆ алкильных групп, C₂₋₆ алкенильных групп, C₃₋₁₀ циклоалкильных групп, C₃₋₁₀ циклоалкенильных групп, C₆₋₁₄ арильных групп, C₇₋₁₆ аралкильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических групп и 3-14-членных неароматических гетероциклических групп, каждая из которых может быть замещена одним-тремя заместителями, выбранными из галогенов, C₁₋₆ алкоксигрупп, гидроксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы и карбамоильной группы,

каждая из которых может быть галогенированной».

[64] Кроме того, неограничивающие примеры «ацильных групп» включают углеводородную-сульфонильную группу, гетероциклическую-сульфонильную группу, углеводородную-сульфинильную группу и гетероциклическую-сульфинильную группу.

[65] В рамках настоящего изобретения углеводородная-сульфонильная группа относится к сульфонильной группе, с которой связана углеводородная группа, гетероциклическая-сульфонильная группа относится к сульфонильной группе, с которой связана гетероциклическая группа, углеводородная-сульфинильная группа относится к сульфинильной группе, с которой связана углеводородная группа, а гетероциклическая-сульфинильная группа относится к сульфинильной группе, с которой связана гетероциклическая группа.

[66] Неограничивающие примеры «ацильных групп» включают формильную группу, карбоксигруппу, C₁₋₆ алкилкарбонильные группы, C₂₋₆ алкенилкарбонильные группы (например кротоноильную группу), C₃₋₁₀ циклоалкилкарбонильные группы (например циклобутанкарбонильную группу, циклопентанкарбонильную группу, циклогексанкарбонильную группу или циклогептанкарбонильную группу), C₃₋₁₀ циклоалкенилкарбонильные группы (например 2-циклогексенкарбонильную группу), C₆₋₁₄ арилкарбонильные группы, C₇₋₁₆ аралкилкарбонильные группы, 5-14-членные ароматические гетероциклические карбонильные группы, 3-14-членные неароматические гетероциклические карбонильные группы, C₁₋₆ алкоксикарбонильные группы, C₆₋₁₄ арилоксикарбонильные группы (например фенилоксикарбонильную группу или нафтилоксикарбонильную группу), C₇₋₁₆ аралкилоксикарбонильные группы (например бензилоксикарбонильную группу или фенэтилоксикарбонильную группу), карбамоильную группу, моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильные группы, моно- или ди-C₂₋₆ алкенилкарбамоильные группы (например диаллилкарбамоильную группу), моно- или ди-C₃₋₁₀ циклоалкилкарбамоильные группы (например циклопропилкарбамоильную группу), моно- или ди-C₆₋₁₄ арилкарбамоильные группы (например фенилкарбамоильную группу), моно- или ди-C₇₋₁₆ аралкилкарбамоильные группы, 5-14-членные ароматические гетероциклические карбамоильные группы (например пиридилкарбамоильную группу), тиокарбамоильную группу, моно- или ди-C₁₋₆ алкилтиокарбамоильные группы (например метилтиокарбамоильную группу или N-этил-N-метилтиокарбамоильную группу), моно- или ди-C₂₋₆ алкенилтиокарбамоильные группы (например диаллилтиокарбамоильную группу), моно- или ди-C₃₋₁₀ циклоалкилтиокарбамоильные группы (например циклопропилтиокарбамоильную группу или циклогексилтиокарбамоильную группу), моно- или ди-C₆₋₁₄ арилтиокарбамоильные группы (например фенилтиокарбамоильную

группу), моно- или ди- C_{7-16} аралкилтиокарбамоильные группы (например бензилтиокарбамоильную группу или фенэтилтиокарбамоильную группу), 5-14-членные ароматические гетероциклические тиокарбамоильные группы (например пиридилтиокарбамоильную группу), сульфоновую группу, C_{1-6} алкилсульфинильные группы (например метилсульфинильную группу или этилсульфинильную группу), сульфогруппу, C_{1-6} алкилсульфонильные группы, C_{6-14} арилсульфонильные группы, фосфоновую группу и моно- или ди- C_{1-6} алкилфосфоновые группы (например диметилфосфоновую группу, диэтилфосфоновую группу, диизопропилфосфоновую группу или дибутилфосфоновую группу).

[67] В настоящем описании примеры «аминогрупп, которыми могут быть замещенные» (то есть «необязательно замещенные аминогруппы») включают, но без ограничения, аминогруппы, которые могут быть замещены «одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкильных групп, C_{2-6} алкенильных групп, C_{3-10} циклоалкильных групп, C_{6-14} арильных групп, C_{7-16} аралкильных групп, C_{1-6} алкилкарбонильных групп, C_{6-14} арилкарбонильных групп, C_{7-16} аралкилкарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических карбонильных групп, 3-14-членных неароматических гетероциклических карбонильных групп, C_{1-6} алкоксикарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических групп, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильных групп, моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильных групп, C_{1-6} алкилсульфонильных групп и C_{6-14} арилсульфонильных групп, каждая из которых может быть замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы А заместителей».

[68] Неограничивающие примеры «аминогрупп, которыми могут быть замещенные» (то есть «необязательно замещенные аминогруппы») включают аминогруппу, моно- или ди- (C_{1-6} алкил) аминогруппы, в которых C_{1-6} алкил может быть необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном (таким как метиламиногруппа, трифторметиламиногруппа, диметиламиногруппа, этиламиногруппа, диэтиламиногруппа, пропиламиногруппа или дибутиламиногруппа), моно- или ди- C_{2-6} алкениламиногруппы (такие как диаллиламиногруппа), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкиламиногруппы (такие как циклопропиламиногруппа или циклогексиламиногруппа), моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппы (такие как фениламиногруппа), моно- или ди- C_{7-16} аралкиламиногруппы (такие как бензиламиногруппа или дибензиламиногруппа), моно- или ди- (C_{1-6} алкил)-карбониламиногруппу, в которой C_{1-6} алкил может быть необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном (таким как ацетиламиногруппа или пропиониламиногруппа), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбониламиногруппы (такие как

бензоиламиногруппа), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбониламиногруппы (такие как бензилкарбониламиногруппа), моно- или ди- 5-14-членные ароматические гетероциклические карбониламиногруппы (такие как никотиноиламиногруппа и изоникотиноиламиногруппа), моно- или ди- 3-14-членные неароматические гетероциклические карбониламиногруппы (такие как пиперидинилкарбониламиногруппа), моно- или ди- C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппы (такие как трет-бутоксикарбониламиногруппа), 5-14-членные ароматические гетероциклические аминогруппы (такие как пиридиламиногруппа), карбамоиламиногруппа, (моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоил) аминогруппы (такие как метилкарбамоиламиногруппа), (моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоил) аминогруппы (такие как бензилкарбамоиламино), C_{1-6} алкилсульфониламиногруппы (такие как метилсульфониламиногруппа или этилсульфониламиногруппа), C_{6-14} арилсульфониламиногруппы (такие как фенилсульфониламиногруппа), (C_{1-6} алкил) (C_{1-6} алкилкарбонил) аминогруппы (такие как N-ацетил-N-метиламиногруппа) и (C_{1-6} алкил) (C_{6-14} арилкарбонил) аминогруппы (такие как N-бензоил-N-метиламиногруппа).

[69] В настоящем описании примеры «карбамоильных групп, которыми могут быть замещенные» (то есть «необязательно замещенные карбамоильные группы») включают, но без ограничения, карбамоильные группы, которые могут быть замещены «одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкильных групп, C_{2-6} алкенильных групп, C_{3-10} циклоалкильных групп, C_{6-14} арильных групп, C_{7-16} аралкильных групп, C_{1-6} алкилкарбонильных групп, C_{6-14} арилкарбонильных групп, C_{7-16} аралкилкарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических карбонильных групп, 3-14-членных неароматических гетероциклических карбонильных групп, C_{1-6} алкоксикарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических групп, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильных групп и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильных групп, каждая из которых может быть замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы А заместителей».

[70] Неограничивающие примеры карбамоильных групп, которыми могут быть замещенные (то есть необязательно замещенные карбамоильные группы) включают карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильные группы, моно- или ди- C_{2-6} алкенилкарбамоильные группы (такие как диаллилкарбамоильная группа), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилкарбамоильные группы (такие как циклопропилкарбамоильная группа или циклогексилкарбамоильная группа), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбамоильные группы (такие как фенилкарбамоильная группа), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильные группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилкарбамоильные группы (такие как

ацетилкарбамоильная группа или пропионилкарбамоильная группа), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилкарбамоильные группы (такие как бензоилкарбамоильная группа) и 5-14-членные ароматические гетероциклические карбамоильные группы (такие как пиридилкарбамоильная группа).

[71] В настоящем описании примеры «тиокарбамоильных групп, которыми могут быть замещенные» (то есть «необязательно замещенные тиокарбамоильные группы») включают, но без ограничения, тиокарбамоильную группу, которая может быть замещена «одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкильных групп, C_{2-6} алкенильных групп, C_{3-10} циклоалкильных групп, C_{6-14} арильных групп, C_{7-16} аралкильных групп, C_{1-6} алкилкарбонильных групп, C_{6-14} арилкарбонильных групп, C_{7-16} аралкилкарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических карбонильных групп, 3-14-членных неароматических гетероциклических карбонильных групп, C_{1-6} алкоксикарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических групп, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильных групп и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильных групп, каждая из которых может быть замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы А заместителей».

[72] Неограничивающие примеры тиокарбамоильных групп, которыми могут быть замещенные (то есть необязательно замещенные тиокарбамоильные группы) включают тиокарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилтиокарбамоильные группы (например метилтиокарбамоильную группу, этилтиокарбамоильную группу, диметилтиокарбамоильную группу, диэтилтиокарбамоильную группу или N-этил-N-метилтиокарбамоильную группу), моно- или ди- C_{2-6} алкенилтиокарбамоильные группы (например диаллилтиокарбамоильную группу), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильные группы (например циклопропилтиокарбамоильную группу или циклогексилтиокарбамоильную группу), моно- или ди- C_{6-14} арилтиокарбамоильные группы (например фенилтиокарбамоильную группу), моно- или ди- C_{7-16} аралкилтиокарбамоильные группы например бензилтиокарбамоильную группу или фенэтилтиокарбамоильную группу), моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилтиокарбамоильные группы (например ацетилтиокарбамоильную группу или пропионилтиокарбамоильную группу), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилтиокарбамоильные группы (например бензоилтиокарбамоильную группу) и 5-14-членные ароматические гетероциклические тиокарбамоильные группы (например пиридилтиокарбамоильную группу).

[73] В настоящем описании примеры «сульфамоильной группы, которыми могут быть замещенные» (то есть «необязательно замещенные сульфоамильные группы») включают, но без ограничения, сульфоамильные группы, которые могут быть замещены

«одним или двумя заместителями, выбранными из C₁₋₆ алкильных групп, C₂₋₆ алкенильных групп, C₃₋₁₀ циклоалкильных групп, C₆₋₁₄ арильных групп, C₇₋₁₆ аралкильных групп, C₁₋₆ алкилкарбонильных групп, C₆₋₁₄ арилкарбонильных групп, C₇₋₁₆ аралкилкарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических карбонильных групп, 3-14-членных неароматических гетероциклических карбонильных групп, C₁₋₆ алкоксикарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических групп, карбамоильной группы, моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильных групп и моно- или ди-C₇₋₁₆ аралкилкарбамоильных групп, каждая из которых может быть замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы А заместителей».

[74] Неограничивающие примеры сульфамойльных групп, которыми могут быть замещенные (то есть необязательно замещенные сульфамойльные группы) включают сульфамойльную группу, моно- или ди-C₁₋₆ алкилсульфамойльные группы (например метилсульфамойльную группу, этилсульфамойльную группу, диметилсульфамойльную группу, диэтилсульфамойльную группу или N-этил-N-метилсульфамойльную группу), моно- или ди-C₂₋₆ алкенилсульфамойльные группы (например диаллилсульфамойльную группу), моно- или ди-C₃₋₁₀ циклоалкилсульфамойльные группы (например циклопропилсульфамойльную группу или циклогексилсульфамойльную группу), моно- или ди-C₆₋₁₄ арилсульфамойльные группы (например фенилсульфамойльную группу), моно- или ди-C₇₋₁₆ аралкилсульфамойльные группы (например бензилсульфамойльную группу или фенэтилсульфамойльную группу), моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбонилсульфамойльные группы (например ацетилсульфамойльную группу или пропионилсульфамойльную группу), моно- или ди-C₆₋₁₄ арилкарбонилсульфамойльные группы (например бензоилсульфамойльную группу) и 5-14-членные ароматические гетероциклическиесульфамойльные группы (например пиридилсульфамойльную группу).

[75] В настоящем описании примеры «гидроксигрупп, которыми могут быть замещенные» (то есть «необязательно замещенные гидроксигруппы») включают, но без ограничения, гидроксигруппу, которая может быть замещена «заместителем, выбранным из C₁₋₆ алкильных групп, C₂₋₆ алкенильных групп, C₃₋₁₀ циклоалкильных групп, C₆₋₁₄ арильных групп, C₇₋₁₆ аралкильных групп, C₁₋₆ алкилкарбонильных групп, C₆₋₁₄ арилкарбонильных групп, C₇₋₁₆ аралкилкарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических карбонильных групп, 3-14-членных неароматических гетероциклических карбонильных групп, C₁₋₆ алкоксикарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических групп, карбамоильной группы, моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильных групп, моно- или ди-C₇₋₁₆ аралкилкарбамоильных групп, C₁₋₆ алкилсульфонильных групп и C₆₋₁₄ арилсульфонильных групп, каждая из которых может

быть замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы А заместителей».

[76] Неограничивающие примеры гидроксигрупп, которыми могут быть замещенные (то есть необязательно замещенные гидроксигруппы) включают гидроксигруппу, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₂₋₆ алкенилоксигруппы (например аллилоксигруппу, 2-бутенилоксигруппу, 2-пентенилоксигруппу и 3-гексенилоксигруппу), C₃₋₁₀ циклоалкилоксигруппы (например циклогексилоксигруппу), C₆₋₁₄ арилоксигруппы (такие как феноксигруппа или нафтилоксигруппа), C₇₋₁₆ аралкилоксигруппы (такие как бензилоксигруппа или фенэтилоксигруппа), C₁₋₆ алкилкарбонилоксигруппы (такие как ацетилоксигруппа, пропионилоксигруппа, бутурилоксигруппа, изобутурилокси или пивалоилоксигруппа), C₆₋₁₄ арилкарбонилоксигруппы (такие как бензоилоксигруппа), C₇₋₁₆ аралкилкарбонилоксигруппы (такие как бензилкарбонилоксигруппа), 5-14-членные ароматические гетероциклические карбонилоксигруппы (такие как никотиноилоксигруппа), 3-14-членные неароматические гетероциклические карбонилоксигруппы (такие как пиперидинилкарбонилоксигруппа), C₁₋₆ алкоксикарбонилоксигруппы (такие как трет-бутоксикарбонилоксигруппа), 5-14-членные ароматические гетероциклические оксигруппы (такие как пиридилоксигруппа), карбамоилоксигруппу, C₁₋₆ алкилкарбамоилоксигруппы (такие как метилкарбамоилоксигруппа), C₇₋₁₆ аралкилкарбамоилоксигруппы (такие как бензилкарбамоилоксигруппа), C₁₋₆ алкилсульфонилоксигруппы (такие как метилсульфонилоксигруппа или этилсульфонилоксигруппа) и C₆₋₁₄ арилсульфонилоксигруппы (такие как фенилсульфонилоксигруппа).

[77] В настоящем описании примеры «сульфанильных групп, которыми могут быть замещенные» (то есть «необязательно замещенные сульфанильные группы») включают, но без ограничения, сульфанильные группы, которые могут быть замещены по меньшей мере одним «заместителем, выбранным из C₁₋₆ алкильных групп, C₂₋₆ алкенильных групп, C₃₋₁₀ циклоалкильных групп, C₆₋₁₄ арильных групп, C₇₋₁₆ аралкильных групп, C₁₋₆ алкилкарбонильных групп, C₆₋₁₄ арилкарбонильных групп и 5-14-членных ароматических гетероциклических карбонильных групп, каждая из которых может быть замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы А заместителей».

[78] Неограничивающие примеры сульфанильных групп, которыми могут быть замещенные (то есть необязательно замещенные сульфанильные группы) включают сульфанильную (-SH) группу, C₁₋₆ алкилтиогруппы, C₂₋₆ алкенилтиогруппы (например аллилтиогруппу, 2-бутенилтиогруппу, 2-пентенилтиогруппу или 3-гексенилтиогруппу), C₃₋₁₀ циклоалкилтиогруппы (такие как циклогексилтиогруппа), C₆₋₁₄ арилтиогруппы (такие как фенилтиогруппа или нафтилтиогруппа), C₇₋₁₆ аралкилтиогруппы (такие как

бензилтиогруппа или фенэтилтиогруппа), C_{1-6} алкилкарбонилтиогруппы (например ацетилтиогруппу, пропионилтиогруппу, бутурилтиогруппу, изобутурилтиогруппу или пивалоилтиогруппу), C_{6-14} арилкарбонилтиогруппы (такие как бензоилтиогруппа), 5-14-членные ароматические гетероциклические тиогруппы (такие как пиридилтиогруппа) и галогенированные тиогруппы (такие как пентафтортиогруппа).

[79] В настоящем описании примеры «силильных групп, которыми могут быть замещенные» (то есть «необязательно замещенные силильные группы») включают, но без ограничения, силильные группы, которые могут быть замещены «одним-тремь заместителями, выбранными из C_{1-6} алкильных групп, C_{2-6} алкенильных групп, C_{3-10} циклоалкильных групп, C_{6-14} арильных групп и C_{7-16} аралкильных групп, каждая из которых может быть необязательно замещена одним-тремь заместителями, выбранными из группы А заместителей».

[80] Неограничивающие примеры силильных групп, которыми могут быть замещенные (то есть необязательно замещенные силильные группы) включают три- C_{1-6} алкилсилильные группы (такие как триметилсилильная группа и трет-бутил (диметил) силильная группа).

[81] В настоящем описании неограничивающие примеры « C_{1-3} алкильных групп» включают C_{1-3} алкильные группы с одним-тремь атомами углерода.

[82] В настоящем описании « C_{1-3} алкильные группы, которые могут быть замещены атомом (атомами) фтора» (то есть « C_{1-3} алкильные группы, необязательно замещенные по меньшей мере одним атомом фтора») означает C_{1-3} алкильные группы, которые могут быть замещены, например, одним-пятью (например одним-тремь, одним или двумя) атомами фтора.

[83] В настоящем описании бензольные группы в «бензольных группах, которыми могут быть дополнительно замещенные» (то есть «необязательно замещенные бензольные группы») могут иметь, например, от одного до четырех (например от одного до трех, один или два) заместителя, выбранных из упомянутой выше группы А заместителей.

[84] В настоящем описании среди «бензольных групп, пиридиновых групп или пиазиновых групп, каждой из которых могут быть дополнительно замещенные» (то есть «необязательно замещенные бензольные группы, необязательно замещенные пиридиновые группы и необязательно замещенные пиазиновые группы»), бензольные группы могут быть замещены заместителем, аналогичным упомянутым выше «бензольным группам, которые могут быть дополнительно замещенными», пиридиновые группы могут быть замещены, например одним-тремь (например одним или двумя) заместителями, выбранными из упомянутой выше группы А заместителей, а пиазиновые

группы могут быть замещены, например, одним или двумя (например одним) заместителями, выбранными из упомянутой выше группы А заместителей.

[85] В настоящем описании пиримидиновые группы «пиримидиновых групп, которыми могут быть дополнительно замещенные» (то есть «необязательно замещенные пиримидиновые группы»), могут быть замещены, например, одним или двумя (например одним) заместителями, выбранными из упомянутой выше группы А заместителей.

[86] Ниже подробно описано определение каждого символа в формуле (I).

[87] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из галогенов и C_{1-3} алкильных групп, необязательно замещенных по меньшей мере одним атомом фтора.

[88] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из галогенов (таких как фтор или хлор) и C_{1-3} алкильных групп (таких как метильная группа), необязательно замещенных одним-тремя (например одним или двумя) атомами фтора.

[89] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из C_{1-3} алкильных групп, необязательно замещенных по меньшей мере одним атомом фтора.

[90] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из C_{1-3} алкильных групп (таких как метильная группа или этильная группа), необязательно замещенных одним-тремя атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из незамещенных C_{1-3} алкильных групп (таких как метильная группа).

[91] В некоторых вариантах осуществления R^3 выбирают из водорода и гидроксигрупп.

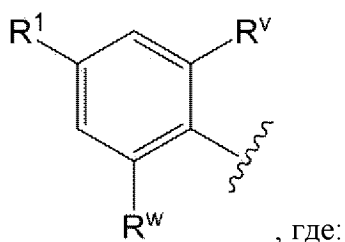
[92] В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбирают из необязательно замещенных бензольных групп.

[93] В некоторых вариантах осуществления бензольная группа в кольце А может быть замещена одним-четырьмя (например одним или двумя) заместителями в дополнение к R^1 и -О-кольцу В-. Неограничивающие примеры заместителя включают по меньшей мере один заместитель, выбранный из упомянутой выше группы А заместителей, таких как галогены (например фтор).

[94] В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбирают из бензольных групп, необязательно замещенных одним-четырьмя (например одним или двумя) галогенами (например атомами фтора). В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбирают из бензольных групп, необязательно замещенных одним или двумя (например одним) галогеном (например фтором).

[95] В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия кольцо А выбирают из бензольных групп, замещенных по меньшей мере одним галогеном (таким как фтор) в одном или двух орто положениях относительно -О-кольца В-.

[96] В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбирают из групп формулы:

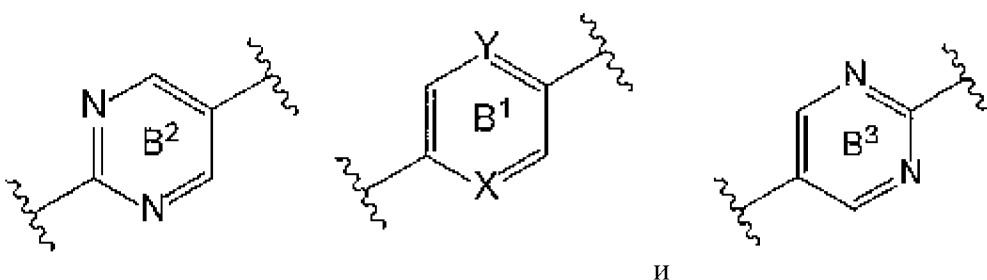


R^1 соответствует определению выше;

R^v выбирают из галогенов (таких как фтор); а

R^w выбирают из водорода и галогенов (таких как фтор).

[97] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбирают из групп со следующими формулами:



[98] В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y независимо выбирают из углерода и азота.

[99] В некоторых вариантах осуществления кольцо B^1 выбирают из необязательно замещенных бензольных групп, необязательно замещенных пиридиновых групп и необязательно замещенных пиазиновых групп.

[100] В некоторых вариантах осуществления кольцо B^2 выбирают из необязательно замещенных пиримидиновых групп.

[101] В некоторых вариантах осуществления кольцо B^3 выбирают из необязательно замещенных пиримидиновых групп.

[102] В некоторых вариантах осуществления кольцо B^1 выбирают из необязательно замещенных бензольных групп, необязательно замещенных пиридиновых групп и необязательно замещенных пиазиновых групп.

[103] В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенные бензольные группы (и X и Y представляют собой углерод), необязательно замещенные пиридиновые группы (одним из X и Y является углерод, а другим является азот) или необязательно замещенные пиазиновые группы (и X и Y представляют собой азот), обозначенные кольцом B^1 , могут быть замещены одним-четырьмя (например одним или двумя) заместителями. Неограничивающие примеры заместителей включают заместители, выбранные из упомянутой выше группы А заместителей.

[104] В некоторых вариантах осуществления кольцо B^1 выбирают из незамещенной бензольной группы, незамещенных пиридиновых групп и незамещенной пиазиновой группы.

[105] В некоторых вариантах осуществления кольцо B^1 выбирают из незамещенных пиридиновых групп, где одним из X и Y является углерод, а другим является азот, например, X представляет собой азот, а Y представляет собой углерод.

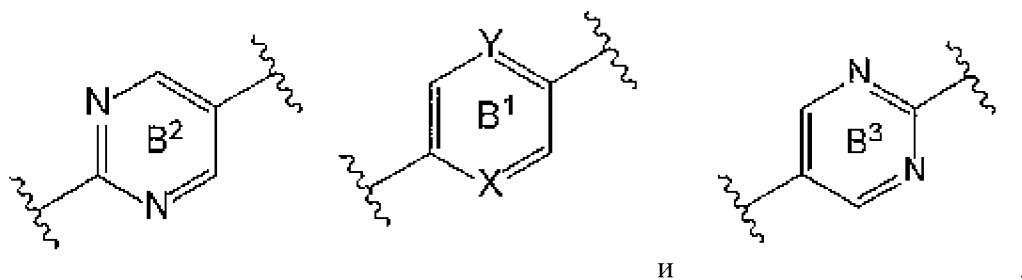
[106] В некоторых вариантах осуществления кольцо B^2 необязательно замещают одним или двумя (например одним) заместителями. Неограничивающие примеры заместителей включают заместители, выбранные из упомянутой выше группы A заместителей.

[107] В некоторых вариантах осуществления кольцо B^3 необязательно замещают одним или двумя (например одним) заместителями. Неограничивающие примеры заместителей включают заместители, выбранные из упомянутой выше группы A заместителей.

[108] В некоторых вариантах осуществления кольцо B^2 представляет собой незамещенную пиримидиновую группу.

[109] В некоторых вариантах осуществления кольцо B^3 представляет собой незамещенную пиримидиновую группу.

[110] В некоторых вариантах осуществления кольцо B выбирают из групп со следующими формулами:



где:

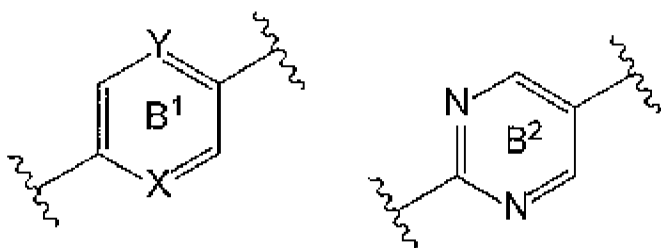
каждый из X и Y независимо выбирают из углерода и азота;

кольцо B^1 выбирают из незамещенной бензольной группы, незамещенных пиридиновых групп и незамещенной пиазиновой группы;

кольцо B^2 представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; а

кольцо B^3 представляет собой незамещенную пиримидиновую группу.

[111] В некоторых вариантах осуществления кольцо B выбирают из групп со следующими формулами:



и

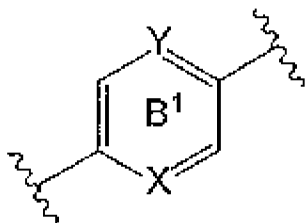
где:

одним из X и Y является углерод, а другим является азот;

кольцо B¹ выбирают из незамещенных пиридиновых групп; а

кольцо B² представляет собой незамещенную пиримидиновую группу.

[112] В некоторых вариантах осуществления кольцо B выбирают из групп формулы:



где:

одним из X и Y является углерод, а другим является азот (например X представляет собой азот, а Y представляет собой углерод); а

кольцо B¹ является незамещенным.

[113] В некоторых вариантах осуществления Z выбирают из CH₂, CF₂, O и NH.

[114] В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия Z выбирают из CH₂, O и NH.

[115] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CH₂ или O.

[116] Неограничивающие примеры соединений формулы (I) и их солей включают следующие соединения и их соли.

[Соединение I-1]

[117] Соединение формулы (I) или его соль, где:

R¹ выбирают из галогенов (таких как фтор и хлор) и C₁₋₃ алкильных групп (таких как метильная группа), необязательно замещенных одним-тремя атомами фтора;

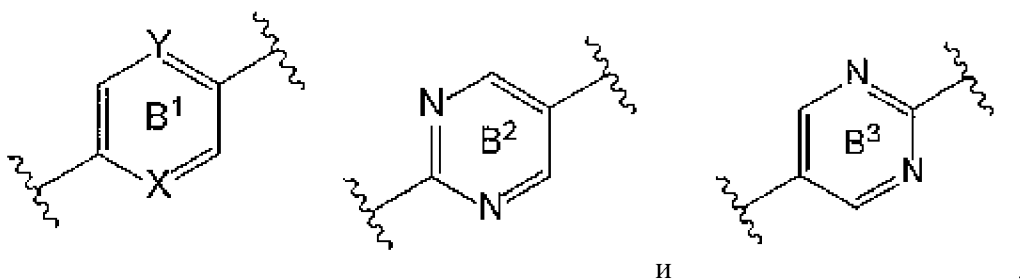
R² выбирают из C₁₋₃ алкильных групп (таких как метильная группа и этильная группа), необязательно замещенных одним-тремя атомами фтора;

R³ выбирают из водорода и гидроксильных групп;

кольцо A выбирают из бензольных групп, необязательно замещенных одним-

четырьмя (например одним или двумя) галогенами (такими как фтор);

кольцо В выбирают из групп со следующими формулами:



где:

каждый из X и Y независимо выбирают из углерода и азота;

кольцо B¹ выбирают из незамещенной бензольной группы, незамещенных пиридиновых групп и незамещенной пиразиновой группы;

кольцо B² представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; и

кольцо B³ представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; а

Z выбирают из CH₂, CF₂, O и NH.

[Соединение I-2]

[118] Соединение формулы (I) или его соль, где:

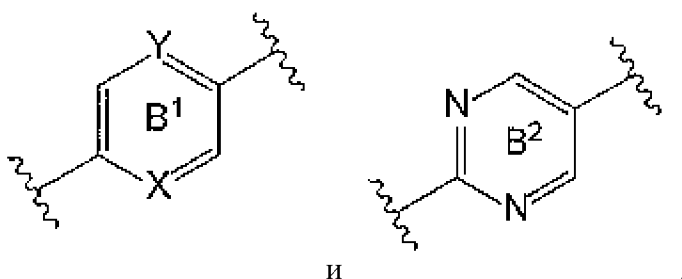
R¹ выбирают из галогенов (таких как фтор и хлор) и C₁₋₃ алкильных групп (таких как метильная группа), необязательно замещенных одним или двумя атомами фтора;

R² выбирают из незамещенных C₁₋₃ алкильных групп (таких как метильная группа);

R³ выбирают из водорода и гидроксильных групп;

кольцо А выбирают из бензольных групп, необязательно замещенных одним или двумя (например одним) галогенами (такими как фтор);

кольцо В выбирают из групп со следующими формулами:



где:

одним из X и Y является углерод, а другим является азот (например X представляет собой азот, а Y представляет собой углерод);

кольцо B¹ выбирают из незамещенных пиридиновых групп; а

кольцо B² представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; а

Z представляет собой CH₂ или O.

[Соединение I-3]

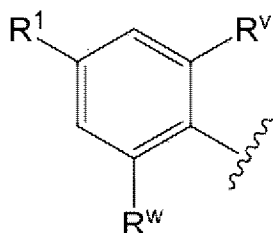
[119] Соединение формулы (I) или его соль, где:

R^1 выбирают из галогенов (таких как фтор и хлор) и C_{1-3} алкильных групп (таких как метильная группа), необязательно замещенных одним или двумя атомами фтора;

R^2 выбирают из незамещенных C_{1-3} алкильных групп (таких как метильная группа);

R^3 выбирают из водорода и гидроксильных групп;

кольцо A выбирают из групп формулы:

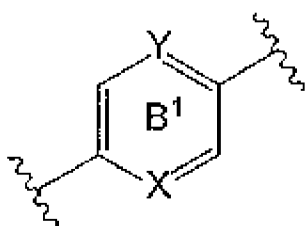


где:

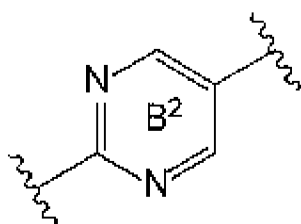
R^v выбирают из галогенов (таких как фтор); а

R^w выбирают из водорода и галогенов (таких как фтор);

кольцо B выбирают из групп со следующими формулами:



и



где:

одним из X и Y является углерод, а другим является азот (например X представляет собой азот, а Y представляет собой углерод);

кольцо B^1 выбирают из незамещенных пиридиновых групп; а

кольцо B^2 представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; а

Z представляет собой CH_2 или O .

[120] Неограничивающие примеры соединений формулы (I) включают соединения следующих примеров 1-50.

[121] В некоторых вариантах осуществления соль соединения формулы (I) является фармакологически приемлемой солью. Неограничивающие примеры таких солей включают соли с неорганическим основанием, соли с органическим основанием, соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой и соли с основной или кислой аминокислотой.

[122] Неограничивающие примеры солей с неорганическим основанием включают:

соли щелочных металлов, например, соли натрия и соли калия; соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция и соли магния; соли алюминия; и соли аммония.

[123] Неограничивающие примеры солей с органическим основанием включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколоином, этаноламином, диэтанол амином, триэтанол амином, трометиламином [трис (гидроксиметил) метиламином], трет-бутиламином, циклогексиламином, бензиламином, дициклогексиламином или N,N-дибензилэтилендиамином.

[124] Неограничивающие примеры солей с неорганической кислотой включают соли с хлористый водородом, бромоводородом, азотной кислотой, серной кислотой или фосфорной кислотой.

[125] Неограничивающие примеры солей с органической кислотой включают соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфокислотой или p-толуолсульфокислотой.

[126] Неограничивающие примеры солей с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином или орнитином.

[127] Неограничивающие примеры солей с кислой аминокислотой включают соли с аспарагиновой кислотой или глутаминовой кислотой.

[128] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) можно вводить в виде пролекарства.

[129] В некоторых вариантах осуществления пролекарство соединения формулы (I) представляет собой соединение, которое преобразуется в соединение формулы (I) за счет реакции с ферментом, кислотой желудочного сока и так далее в физиологических условиях *in vivo*, то есть соединение, которое преобразуется в соединение формулы (I) за счет ферментативного окисления, восстановления, гидролиза и тому подобное, и соединение, которое преобразуется в соединение формулы (I) за счет гидролиза и тому подобное кислотой желудочного сока и так далее.

[130] Неограничивающие примеры пролекарств соединения формулы (I) включают: соединения, в которых аминогруппа соединения формулы (I) является ацилированной, алкилированной или фосфорилированной (например соединение, в котором аминогруппа соединения формулы (I) является эйкозаноилированной, аланилированной, пентиламинокарбонилированной, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил) метоксикарбонилированной, тетрагидрофуранилированной, пирролидилметиловой, пивалоилоксиметиловой или трет-бутиловой); соединения, в которых

гидроксигруппа соединения формулы (I) является ацилированной, алкилированной, фосфорилированной или борированной (например соединение, в котором гидроксигруппа соединения формулы (I) является ацетилированной, пальмитоилированной, пропаноилированной, пивалоилированной, сукцинилированной, фумарилированной, аланилированной или диметиламинометилкарбонилированной); соединения, в которых карбоксигруппа соединения формулы (I) является этерифицированной или амидированной (например соединение, в котором карбоксигруппа соединения формулы (I) является этилэтерифицированной, фенилэтерифицированной, карбоксиметилэтерифицированной, диметиламинометилэтерифицированной, пивалоилоксиметилэтерифицированной, этоксикарбонилоксиэтилэтерифицированной, фталидилэтерифицированной, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил) метилэтерифицированной, циклогексилоксикарбонилэтилэтерифицированной или метиламидированной); и тому подобное. Эти пролекарства могут быть получены из соединений формулы (I) с помощью способов, известных специалистам в данной области.

[131] В некоторых вариантах осуществления пролекарство соединения формулы (I) может быть преобразовано в соединение формулы (I) в физиологических условиях, как описано в «IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)», Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, Публикация HIROKAWA SHOTEN (1990).

[132] В некоторых вариантах осуществления пролекарство может образовывать соль, и примеры таких солей включают соли, представленные в качестве примеров солей соединения формулы (I) выше.

[133] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может быть мечено изотопом (например ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S и ^{125}I) и тому подобное.

[134] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), меченое или замещенное изотопом, можно использовать, например, в качестве индикатора в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (следовая ПЭТ визуализация) и может быть полезно, например, в областях медицинской диагностики.

[135] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой гидрат, негидрат, несольват или сольват.

[136] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) также предусматривает форму преобразования дейтерия, полученную путем преобразования ^1H в ^2H (D).

[137] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой фармацевтически приемлемый сокристалл или сокристаллическую соль. В некоторых вариантах осуществления сокристалл или сокристаллическая соль

представляет собой кристаллическое вещество, состоящее из двух или более типов уникальных веществ, которые являются твердыми при комнатной температуре, каждое из которых имеет разные физические свойства (такие как структура, температура плавления, теплота плавления, гигроскопичность, растворимость и стабильность). Сокристалл или сокристаллическая соль могут быть получены в соответствии со способом сокристаллизации, известным специалистам в данной области.

[138] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), его соль или его пролекарство можно использовать как есть или путем образования фармацевтической композиции путем смешивания с фармацевтически приемлемым носителем и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), его соль или его пролекарство можно использовать в качестве профилактического или терапевтического средства при различных заболеваниях, описанных ниже у млекопитающих (таких как люди, мыши, крысы, кролики, собаки, кошки, коровы, лошади, свиньи и обезьяны).

[139] Неограничивающие примеры фармакологически приемлемых носителей включают различные органические или неорганические материалы-носители, обычно используемые в качестве материалов для приготовления лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления твердые лекарственные формы содержат вспомогательное средство, смазывающее вещество, связующее вещество, разрыхлитель и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления жидкие лекарственные формы содержат растворитель, солюбилизующее средство, суспендирующее средство, изотоническое средство, буфер, смягчающее средство и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления при необходимости можно добавить добавку для лекарственной формы, например консервант, антиоксидант, краситель или подсластитель.

[140] Неограничивающие примеры вспомогательных средств включают лактозу, сахарозу, D-маннит, D-сорбит, крахмал, желатинированный крахмал, декстрин, кристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гуммиарабик, пуллулан, легкую безводную кремниевую кислоту, синтетический силикат алюминия и алюмометасиликат магния.

[141] Неограничивающие примеры смазывающих веществ включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк и коллоидный диоксид кремния.

[142] Неограничивающие примеры связующих веществ включают желатинированный крахмал, сахарозу, желатин, гуммиарабик, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, кристаллическую целлюлозу, D-маннит, трегалозу, декстрин, пуллулан, гидроксипропилцеллюлозу,

гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

[143] Неограничивающие примеры разрыхляющих средств включают лактозу, сахарозу, крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальций карбоксиметилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, карбоксиметилкрахмал натрия, легкую безводную кремниевую кислоту и низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу.

[144] Неограничивающие примеры растворителей включают воду для инъекций, физиологический раствор, раствор Рингера, спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло и хлопковое масло.

[145] Неограничивающие примеры солюбилизирующих средств включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, трегалозу, бензилбензоат, этанол, трис-аминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия и ацетат натрия.

[146] Неограничивающие примеры суспендирующих средств включают поверхностно-активное вещество, например стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионовую кислоту, лецитин, хлорид бензалкония, хлорид бензетония и глицерилмоностеарат; гидрофильный полимер, например поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу; полисорбаты и полиоксиэтиленовое гидрогенизированное касторовое масло.

[147] Неограничивающие примеры изотонических средств включают хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит и глюкозу.

[148] Неограничивающие примеры буферных средств включают буферный раствор, например фосфат, ацетат, карбонат и цитрат.

[149] Неограничивающие примеры смягчающих средств включают бензиловый спирт.

[150] Неограничивающие примеры консервантов включают сложные эфиры пара-оксибензойной кислоты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенетиловый спирт, дегидроуксусную кислоту и сорбиновую кислоту.

[151] Неограничивающие примеры антиоксидантов включают сульфит и аскорбат.

[152] Неограничивающие примеры красителей включают водорастворимый пищевой смоляной краситель (такое как пищевой краситель, такой как пищевые красные № 2 и № 3, пищевые желтые № 4 и № 5 и пищевые синие № 1 и № 2), водонерастворимый лаковый краситель (такое как алюминиевая соль вышеупомянутого водорастворимого пищевого смоляного красителя), природный краситель (такое как β -каротин, хлорофилл и бенгальский краситель).

[153] Неограничивающие примеры подсластителей включают сахарин натрия, глицирризинат дикалия, аспартам и стевию.

[154] Неограничивающие примеры фармацевтических лекарственных форм согласно настоящему раскрытию включают пероральные лекарственные формы, такие как таблетки (такие как таблетки с сахарным покрытием, таблетки с пленочным покрытием, сублингвальные таблетки, пероральные распадающиеся таблетки, буккальные таблетки и тому подобное), пилюли, порошки, гранулы, капсулы (такие как мягкие капсулы и микрокапсулы), пастилки, сиропы, жидкости, эмульсии, суспензионные средства, аэрозоли, пленки (такие как распадающиеся пленки для полости рта и пластыри для слизистой оболочки полости рта); и парентеральные лекарственные формы, такие как инъекции (такие как подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутримышечные инъекции, внутрибрюшинные инъекции и инфузии), средства для местного применения (такие как трансдермальные лекарственные формы, мази, лосьоны и пластыри), суппозитории (такие как ректальные суппозитории и вагинальные суппозитории), пеллеты, парентеральные средства, транспульмональные средства (такие как ингалянты) и глазные капли.

[155] Соединение формулы (I), его соль или его пролекарство или фармацевтическую композицию согласно настоящему раскрытию можно вводить перорально или парентерально (например внутривенное, внутриартериальное, внутримышечное, подкожное, внутриорганный, интраназальное, внутрикожное, инстилляционное, интрацеребральное, эндоректальное, интравагинальное, внутрибрюшинное, внутриопухолевое, околоопухолевое введение и тому подобное) или вводить непосредственно в очаги поражения.

[156] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему раскрытию могут представлять собой лекарственные формы с контролируемым высвобождением, такие как лекарственные формы с быстрым высвобождением или лекарственные формы с замедленным высвобождением (такие как микрокапсулы с замедленным высвобождением).

[157] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему раскрытию могут быть получены с помощью способа, обычно используемого в области фармацевтических технологий, такого как способ, описанный в Японской фармакопее.

[158] В некоторых вариантах осуществления содержание соединения согласно настоящему раскрытию в фармацевтической композиции согласно настоящему раскрытию может составлять, например, приблизительно 0,1-100 мас.%. Содержание

соединения согласно настоящему раскрытию зависит от лекарственной формы, дозировки соединения и тому подобное.

[159] В некоторых вариантах осуществления при производстве перорального средства можно наносить покрытие с целью маскировки вкуса, улучшения энтеросолюбильных свойств или улучшения долговечности.

[160] Неограничивающие примеры основ покрытия включают сахарные основы покрытия, водорастворимые основы пленочного покрытия, энтеросолюбильные основы пленочного покрытия и основы пленочного покрытия с пролонгированным высвобождением.

[161] В некоторых вариантах осуществления в качестве основы для сахарного покрытия используют сахарозу. В некоторых вариантах осуществления можно использовать вместе один или несколько типов, выбранных из талька, осажденного карбоната кальция, желатина, гуммиарабика, пуллулана и карнаубского воска.

[162] Неограничивающие примеры основ водорастворимых пленочных покрытий включают: молекулы с высокой молекулярной массой на основе целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и метилгидроксипропилцеллюлоза; синтетические молекулы с высокой молекулярной массой, такие как диэтиламиноацетат поливинилацетата, сополимер аминоалкилметакрилата E [Eudragit E (торговое название)] И поливинилпирролидон; и полисахариды, такие как пуллулан.

[163] Неограничивающие примеры основ энтеросолюбильных пленочных покрытий включают: молекулы с высокой молекулярной массой на основе целлюлозы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза и ацетат фталата целлюлозы; молекулы с высокой молекулярной массой на основе акрилата, такие как сополимер метакрилата L [Eudragit L (торговое название)], сополимер метакрилата LD [Eudragit L-30D55 (торговое название)] И сополимер метакрилата S [Eudragit S (торговое название)]; и натуральные продукты, такие как шеллак.

[164] Неограничивающие примеры основ пленочных покрытий с замедленным высвобождением включают: молекулы с высокой молекулярной массой на основе целлюлозы, такие как этилцеллюлоза; и молекулы с высокой молекулярной массой на основе акрилата, такие как сополимер аминоалкилметакрилата RS [Eudragit RS (торговое название)] и суспензия сополимера этилакрилата-метилметакрилата [Eudragit NE (торговое название)].

[165] В некоторых вариантах осуществления можно использовать описанные выше

основы покрытия путем смешивания двух или более типов основы покрытия в подходящем соотношении. В некоторых вариантах осуществления для покрытия можно использовать светозащитное средство, такое как оксид титана и полуторный оксид железа.

[166] Соединение формулы (I), его соль или его пролекарство могут оказывать антагонистическое действие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое действие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, подтверждается, например, подавляющим действием на активацию рецептора (например индуцированным глутаминовой кислотой внутриклеточным притоком ионов кальция (Ca^{2+})).

[167] В некоторых вариантах осуществления рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, представляет собой рецептор, состоящий всего из четырех субъединиц, включая одну субъединицу NR2B и дополнительно три субъединицы двух-трех типов, выбранных из NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A и NR3B.

[168] В некоторых вариантах осуществления рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, представляет собой рецептор, состоящий из четырех субъединиц, включая гетеродимер NR1 и NR2B, один тип субъединицы, выбранный из NR2A, NR2B, NR2C и NR2D, и гетеродимер NR1.

[169] В некоторых вариантах осуществления рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, представляет собой рецептор, состоящий из четырех субъединиц, состоящих из двух наборов гетеродимеров NR1 и NR2B.

[170] В некоторых вариантах осуществления ожидается, что соединение формулы (I), его соль или его пролекарство имеет низкую токсичность (такую как кардиотоксичность, острая токсичность, хроническая токсичность, генотоксичность, репродуктивная токсичность, легочная токсичность, и канцерогенность) и меньше побочных эффектов (таких как психотомиметические побочные эффекты). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), его соль или его пролекарство можно использовать в качестве профилактического средства, терапевтического средства или диагностического средства для различных заболеваний у млекопитающих.

[171] В некоторых вариантах осуществления ожидается, что соединение формулы (I), его соль или его пролекарство будут демонстрировать низкую мутагенность в тестах Эймса и/или низкий эффект ингибирования hERG (ген человека, кодирующий калиевые каналы). В некоторых вариантах осуществления ожидается, что соединение формулы (I), его соль или его пролекарство будет демонстрировать низкую экстрацеребральную экскрецию через переносчик BCRP (белка устойчивости к раку молочной железы) и/или превосходную устойчивость к метаболизму конъюгатов.

[172] В некоторых вариантах осуществления ожидается, что соединение формулы (I), его соль или его пролекарство будут иметь превосходную внутримозговую переносимость.

[173] Соединение формулы (I), его соль или его пролекарство можно использовать в качестве профилактического или терапевтического средства при центральных и периферических заболеваниях. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), его соль или его пролекарство могут быть полезны в качестве профилактического или терапевтического средства при различных заболеваниях, таких как, например:

(1) психиатрические заболевания (такие как большая депрессия (включая неизлечимую большую депрессию и резистентную к лечению депрессию), малое депрессивное расстройство, биполярная депрессия, рекуррентная депрессия, послеродовая депрессия, стрессовое расстройство, большое депрессивное расстройство, связанное с психозом (включая бредовое расстройство и шизофрению), эпизоды маниакального или смешанного настроения, эпизоды гипоманиакального настроения, эпизоды депрессии с атипичными признаками, эпизоды депрессии с признаками меланхолии, эпизоды депрессии с тоническими признаками, эпизоды постинсультной депрессии (перечисленное выше иногда в настоящем описании обозначается как «депрессия»), дистимическое расстройство, эмоциональное расстройство (такое как сезонное аффективное расстройство и тому подобное), делирий, периферические симптомы деменции (такие как психические симптомы или поведенческие аномалии), тревога, генерализованное тревожное расстройство, тревожный синдром, тревожный невроз, расстройство настроения, циклотимическое расстройство, предменструальное дисфорическое расстройство, паническое расстройство, фобия, социальная фобия, социальное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматический стрессовый синдром, посттравматическое стрессовое расстройство, бред или депрессивное шизоаффективное расстройство, параноидальное расстройство личности, синдром Туретта, аутизм, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, расстройство адаптации, биполярное расстройство (включая биполярное расстройство I типа и биполярное расстройство II типа), невроз, шизофрения (например позитивные симптомы, негативные симптомы, расстройство памяти, бредовая шизофрения, дизассемблированная шизофрения, кататоническая шизофрения, недифференцированная шизофрения и резидуальная шизофрения), шизофреноподобные расстройства, синдром хронической усталости, обсессивно-компульсивный невроз, эпилепсия, педиатрический рефрактерный эпилептический синдром, синдром Веста, тревожно-дискомфортный

психоз, эмоциональные отклонения, циклотимия, нервная гиперчувствительность, обмороки, потакание своим слабостям, снижение либидо, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), психотические расстройства (например кратковременные психотические расстройства и общие психотические расстройства), психоз, вызванный алкоголем, амфетаминами, каннабисом, кокаином, галлюциногенами, ожирением, ингалянтами, опиоидами или фенциклидином, бредовое расстройство, синдром Нуна, синдром Ангельмана, синдром Прадера-Вилли, синдром Беквита-Видеманна, синдром Сильвера-Рассела, узловый склероз, синдром Вильямса, синдром Каллмана, синдром Рубинштейна-Тайби, двигательное расстройство, умственная отсталость, параноидальная тенденция;

(2) нейродегенеративное заболевание, такое как болезнь Альцгеймера, старческое слабоумие типа Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорей Гентингтона, вызванная множественными ишемическими инсультами деменция, лобно-височная деменция, лобно-височная деменция типа Паркинсона, алкогольная деменция или деменция, связанная с другими наркотиками, деменция, связанная с внутричерепной опухолью или травмой головного мозга, деменция, связанная с болезнью Гентингтона или болезнью Паркинсона, нейродегенерация, связанная с травмой головного мозга, нейродегенерация, связанная с инсультом, нейродегенерация, связанная с ишемическим инсультом, нейродегенерация, связанная с гипогликемией, нейродегенерация, связанная с эпилепсией, нейродегенерация, связанная с нейротоксичностью, мультисистемная атрофия, повреждение спинного мозга, СПИД-ассоциированная деменция, прогрессирующий ядерный паралич, синдром Пика, синдром Нимана-Пика, кортико-базальная дегенерация, синдром Дауна, сосудистая деменция, болезнь Паркинсона после энцефалита, деменция с тельцами Леви, ВИЧ-деменция, боковой амиотрофический склероз (ALS), моторное нейрогенное заболевание (MND), болезнь Крейтцфельда-Якоба или прионовая болезнь, церебральный паралич, рассеянный склероз и нейромиопатия;

(3) амнестическое расстройство, легкие когнитивные нарушения, расстройства обучения (такие как дислексия, дисграфия и дискалькулия) и когнитивные нарушения и нарушения памяти при старении (такие как возрастные нарушения памяти и старческое слабоумие);

(4) расстройство сна (такое как внутреннее расстройство сна (такое как психофизиологическая бессонница и тому подобное), внешнее расстройство сна, нарушение циркадного ритма (такое как синдром смены часового пояса (джетлаг), расстройство сна при сменной работе, нерегулярный режим сна-бодрствования, синдром задержки фазы сна, синдром опережения фазы сна, бодрствование без сна 24 часа и тому

подобное), парасомния, расстройство сна, связанное с внутренним или психическим расстройством (такое как хроническая обструктивная болезнь легких, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, цереброваскулярная деменция, шизофрения, депрессия и тревожный невроз), стрессовая бессонница, бессонница, невроз от бессонницы и синдром апноэ во сне;

(5) угнетение дыхания вследствие анестезии, травматических заболеваний, нейродегенеративных заболеваний и тому подобное;

(6) боль, такая как психогенная боль (такая как расстройство физической экспрессии, болевое расстройство, расстройство соматизации, ипохондрия, конверсионное расстройство и хроническая боль с депрессией), воспалительная боль, периферическая невропатическая боль, центральная невропатическая боль, невропатическая боль, острая боль, рефрактерная боль, раковая постоянная боль, раковая прорывная боль, раковая боль, постоянная боль, физическая боль, прорывная боль, хроническая боль, болезненность, общая боль, тупая боль, кожная боль, иррадиирующая боль, боль, болевой синдром после торакотомии;

(7) глухота, например канамициновая глухота, стрептомициновая глухота, токсическая глухота, старческая глухота, идиопатическая двусторонняя нейросенсорная тугоухость, внезапная глухота, приобретенная глухота, наследственная глухота, органическая глухота, тройная нейросенсорная тугоухость, профессиональная глухота и бас-сенсорная тугоухость;

(8) черепно-мозговая травма и связанное с ней расстройство или его осложнение, постконтузионный синдром, синдром детского сотрясения, инсульт, возрастная макулярная дегенерация, тремор глаза, спазм, фантомная боль в конечностях, лучевой летаргический синдром, нервная потеря аппетита, расстройство пищевого поведения, нервная анорексия, гиперфагия, другие расстройства пищевого поведения, алкоголизм, злоупотребление алкоголем, алкогольная забывчивость, алкогольный бред, алкогольное предпочтение, алкогольная абстиненция, алкогольный психоз, алкогольное отравление, алкогольная ревность, алкогольный маниакальный психоз, алкогользависимое психическое расстройство, печеночная энцефалопатия, лекарственное предпочтение, лекарственная фобия, вызванный лекарствами энтузиазм, злоупотребление лекарствами, лекарственная зависимость, отмена лекарства, мигрень, стрессовая головная боль, головная боль напряжения, диабетическая невропатия, ожирение, диабет, мышечный спазм, болезнь Меньера, расстройство вегетативной регуляции, алопеция, глаукома, артериальная гипертензия, болезни сердца, тахикардия, застойная сердечная недостаточность, гипервентиляция, бронхиальная астма, апноэ, синдром внезапной

детской смерти, воспалительное заболевание, аллергические заболевания, системная красная волчанка, импотенция, климактерические расстройства, бесплодие, рак, синдром иммунодефицита вследствие ВИЧ-инфекции, синдром иммунодефицита вследствие стресса, цереброспинальная лихорадка, терминальная гипертрофия, недержание мочи, метаболический синдром, остеопороз, язва пищеварительного тракта, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, стрессовое желудочно-кишечное расстройство, нервная рвота, диарея, запор и послеоперационная непроходимость кишечника.

[174] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), его соль или его пролекарство могут быть полезны для профилактики или лечения депрессии (включая большую депрессию, трудноизлечимую депрессию, резистентную к лечению депрессию и тому подобное), биполярное расстройство, мигрень, боль или периферические симптомы деменции.

[175] И депрессия, и биполярное расстройство могут характеризоваться депрессивным состоянием или депрессивным состоянием и маниакальным состоянием в течение длительного периода времени. В последние годы было обнаружено, что однократное внутривенное введение кетамина, антагониста рецептора NMDA, быстро и непрерывно улучшает симптомы депрессии, связанные с большой депрессией и биполярным расстройством [Therapeutic Advances in Psychopharmacology (Ther. Adv. Psychopharmacol.) Vol. 4, стр. 75-99, 2014]. Кроме того, сообщалось, что симптомы резистентной к лечению депрессии значительно улучшаются при непрерывном внутривенном введении CP-101,606, которые являются антагонистами рецептора NMDA, содержащего субъединицу NR2B [Journal of Clinical Psychopharmacology (J. Clin. Psychopharmacol.) Vol. 28, стр. 631-637, 2008]. Таким образом, соединение согласно настоящему раскрытию перспективно в качестве профилактического или терапевтического средства для резистентной к лечению депрессии.

[176] Мигрень представляет собой хроническую и пароксизмальную первичную головную боль. Механизм возникновения неизвестен, но считается, что он возникает вместе с аномалиями воздействия на центральную нервную систему, аномалиями тригеминальной нервно-сосудистой системы и тому подобное. При изучении патофизиологического процесса мигрени, особенно ее ауры, обращает на себя внимание феномен распространяющейся корковой депрессии (распространяющаяся корковая депрессия). В экспериментальном тесте на распространяющуюся корковую депрессию с использованием грызунов было сообщено, что CP-101,606 и Ro25-6981, которые являются антагонистами рецептора NMDA, содержащего субъединицу NR2B, подавляют ряд

проявлений и глубину распространяющейся корковой депрессии. [The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (J. Pharmacol. Exp. Ther.) Vol. 321, page 564 to 572, 2007]. Следовательно, соединение формулы (I), его соль или его пролекарство могут быть полезны в качестве профилактического или терапевтического средства против мигрени.

[177] Боль классифицируют на острую боль, когда боль продолжается в течение относительно короткого периода времени, и на хроническую боль, когда боль продолжается в течение трех месяцев или дольше или повторяется, боль сохраняется более месяца после излечения сильного повреждения ткани, или наблюдается сопутствующее поражение, которое не лечится. Рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, сильно экспрессируется в задних рогах спинного мозга, что играет важную роль в болевой рецепции. Было высказано предположение, что боль можно регулировать с помощью функционального регулирования рецептора NMDA, содержащего субъединицу NR2B. Фактически сообщалось, что значение болевого порога повышается в результате операции генной модификации, которая вызывает снижение функции субъединицы NR2B [European Journal of Neuroscience (Eur. J. Neurosci.) Vol. 32, стр. 798-810, 2010]. Кроме того, сообщалось, что значение болевого порога повышается под действием ифенпродила, который является антагонистом рецептора NMDA, содержащего субъединицу NR2B [Pain (Pain), Vol. 153, стр. 1022–1029, 2012]. Следовательно, соединение формулы (I), его соль или его пролекарство могут быть полезны в качестве профилактического или терапевтического средства от боли.

[178] Деменция представляет собой хроническое, общее и обычно необратимое снижение когнитивных способностей. Снижение качества жизни у пациентов, вызванное снижением когнитивных способностей, заметно, но периферические симптомы деменции (например психические симптомы или поведенческие аномалии) также считаются значительным фактором снижения качества жизни пациента и/или осуществляющих уход лиц. Хотя не существует эффективного терапевтического воздействия на периферические симптомы деменции, сообщалось, что периферические симптомы деменции частично облегчаются введением мемантина, антагониста рецептора NMDA [The Annals of Pharmacotherapy (Ann. Pharmacother.) Vol. 42, page 32 to 38, 2007]. Рецепторы NMDA, содержащие субъединицы NR2B, широко распространены в других областях головного мозга, кроме мозжечка, но сообщалось, что периферические симптомы деменции связаны с аномалиями белого вещества в областях головного мозга, кроме мозжечка [Journal of the Neurological Sciences (J. Neurol. Sci.) Vol. 337, page 162 to 166, 2014]. Следовательно, соединение формулы (I), его соль или его пролекарство могут быть полезны в качестве

профилактического или терапевтического средства при периферических симптомах деменции.

[179] Дозировка соединения формулы (I), его соли или его пролекарства может варьироваться в зависимости от объекта введения, пути введения, целевого заболевания, симптомов и тому подобное, но, например, когда пероральное или парентеральное введение осуществляют взрослому пациенту, обычное количество для однократного введения может составлять примерно от 0,01 до 100 мг/кг массы тела, например от 0,1 до 50 мг/кг массы тела, например от 0,5 до 20 мг/кг массы тела, и это количество можно вводить от одного до трех раз в день.

[180] Соединение формулы (I), его соль или его пролекарство можно использовать в комбинации с другими активными ингредиентами (далее сокращенно сопутствующее лекарственное средство).

[181] Неограничивающие примеры сопутствующих лекарственных средств включают следующие лекарственные средства: ингибитор ацетилхолинэстеразы (например донепезил, ривастигмин, галантамин и занапезил), ноотропный препарат (например мемантин), супрессор выработки, секреции, накопления, агрегации и/или отложения β -амилоидного белка, ингибитор β -секретазы (например 6-(4-бифенилил)метокси-2-[2-(N,N-диметиламино)этил]тетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-(N,N-диметиламино)метилтетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-(N,N-дипропиламино)метилтетралин, 2-(N,N-диметиламино)метил-6-(4'-метоксибифенил-4-ил)метокситетралин, 6-(4-бифенирил)метокси-2-[2-(N,N-диэтиламино)этил]тетралин, 2-[2-(N,N-диметиламино)этил]-6-(4'-метилбифенил-4-ил)метокситетралин, 2-[2-(N,N-диметиламино)этил]-6-(4'-метоксибифенил-4-ил)метокситетралин, 6-(2',4'-диметоксибифенил-4-ил)метокси-2-[2-(N,N-диметиламино)этил]тетралин, 6-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]метокси-2-[2-(N,N-диметиламино)этил]тетралин, 6-(3',4'-диметоксибифенил-4-ил)метокси-2-[2-(N,N-диметиламино)этил]тетралин, их оптически активные вещества, их соли и их гидраты, и OM99-2 (WO 01/00663)), ингибитор γ -секретазы, ингибитор агрегации β -амилоидного белка (например PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (JP H11-514333 T), PPI-558 (JP 2001-500852 T), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340 (1), 283-289)), активатор функции головного мозга, например β -амилоидная вакцина и разрушающий β -амилоид фермент, (например анирацетам и ницерголин), терапевтическое средство при болезни Паркинсона (например агонист дофаминовых рецепторов (например L-дофа, бромокриптин, перголид, талипексол, прамипексол, каберголин и амантадин), ингибитор моноамилоксидазы (MAO) (например депренил, селегилин (селегилин), ремасемид и рилузол), антихолинергическое средство (например

тригексифенидил и бипериден), ингибитор COMT (например энтакапон)), терапевтическое средство для бокового амиотрофического склероза (например нейротрофический фактор, такой как рилузол), терапевтическое средство от аномального поведения, связанного с прогрессированием деменции, блужданием и тому подобное (например седативное средство и анксиолитик), ингибитор апоптоза (например CPI-1189, IDN-6556 и CEP-1347), промотор дифференцировки/регенерации нервов (например летеприним, ксалипроден (ксалипроден; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, просаптид, 5,6-диметокси-2-[2,2,4,6,7-пентаметил-3-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил] Изоиндолин, 5,6-диметокси-2-[3-(4-изопропилфенил)-2,2,4, 6,7-пентаметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил] Изоиндолин, 6-[3-(4-изопропилфенил)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]-6,7-дигидро-5H-[1,3]диоксоло[4,5-f] Изоиндол и их оптически активные вещества, их соли и их гидраты), нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (такое как мелоксикам, теноксикам, индометацин, ибупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспирин, индометацин и тому подобное), стероидное лекарственное средство (такое как дексаметазон, гексэстрол, ацетат кортизона и тому подобное), противоревматические лекарственные средства, модифицирующие заболевание (DMARD), антицитокиновое лекарственное средство (например ингибитор TNF и ингибитор MAP-киназы), терапевтическое средство для лечения недержания мочи/частого мочеиспускания (например флавоксата гидрохлорид, оксибутинин гидрохлорид и пропиверин гидрохлорид), ингибитор фосфодиэстеразы (такой как силденафил (цитрат)), агонист дофамина (такой как апоморфин), антиаритмическое лекарственное средство (такое как мексилетин), половой гормон или его производное (например прогестерон, эстрадиол и бензоат эстрадиола), терапевтическое средство для лечения остеопороза (например альфакальцидол, кальцитриол, элкатонин, кальцитонин лососевых рыб, эстриол, иприфлавон, памидронат динатрия, гидрат алендроната натрия и инкадронат динатрия), паратиреоидный гормон (PTH), антагонист кальциевого рецептора, терапевтическое средство от бессонницы (например бензодиазепиновое лекарственное средство, небензодиазепиновое лекарственное средство, агонист мелатонина и антагонист рецептора орексина), лекарственное средство от шизофрении (такое как типичное антипсихотическое средство, такое как галоперидол; атипичное антипсихотическое средство, такое как клозапин, оланзапин, рисперидон и арипипразол; лекарственное средство, воздействующее на метаболический рецептор глутамата или рецептор глутамата, конъюгированный с ионным каналом; и ингибитор фосфодиэстеразы), бензодиазепиновое лекарственное средство (такое как хлордиазепоксид, диазепам, клоразепат калия, лоразепам, алпразолам и тому

подобное), ингибитор кальциевых каналов L-типа (такой как прегабалин и тому подобное), трициклический или тетрациклический антидепрессант (такой как гидрохлорид имипрамина, гидрохлорид амитриптилина, гидрохлорид кломипрамина, гидрохлорид миансерина, малеатная соль сетиптилина и тому подобное), селективный ингибитор обратного захвата серотонина (такой как малеат флувоксамина, гидрохлорид флуоксетина, гидробромид циталопрама, оксалат эсциталопрама, гидрохлорид сертралина, гидрат гидрохлорида пароксетина и тому подобное), ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (такой как гидрохлорид венлафаксина, гидрохлорид дулоксетина, десвенлафаксин и тому подобное), ингибитор обратного захвата норадреналина (такой как мезилат ребоксетина и тому подобное), миртазапин, гидрохлорид тразодона, гидрохлорид бупропиона, агонист 5-HT_{1A} (такой как гидрохлорид буспирона, цитрат тандоспирона, гидрохлорид осемозотана и тому подобное), антагонист 5-HT_{2A}, обратный агонист 5-HT_{2A}, антагонист 5-HT₃ (такой как циаемеазин и тому подобное), некардиоселективный β -ингибитор (например гидрохлорид пропранолола, гидрохлорид окспренолола и тому подобное), антагонист гистамина H₁, антагонист CRF, другие успокаивающие средства (например мепробамат и тому подобное), антагонист тахикинина, лекарственное средство, воздействующее на метаболический рецептор глутамата, антагонист ССК, антагонист β 3-адреналина (например гидрохлорид амибегрона и тому подобное), ингибитор GAT-1, ингибитор кальциевых каналов N-типа, ингибитор карбонатдегидрогеназы 2 типа, агонист глицинового рецептора NMDA, антагонист NMDA (например мемантин, кетамин, амфетамин и тому подобное), агонист периферических бензодиазепиновых рецепторов, антагонист рецепторов вазопрессина, ингибитор фосфодиэстеразы, антагонист опиоидов, агонист опиоидов, уридин, агонист рецептора никотиновой кислоты, гормон щитовидной железы, тиреостимулирующий гормон (TSH), гормон, высвобождающий тиреостимулирующий гормон (TRH), ингибитор MAO (например фенелзинсульфат, транилципроминсульфат, моклобемид и тому подобное), терапевтическое средство против биполярного расстройства (например карбонат лития, вальпроат натрия, ламотриджин, рилузол, фелбамат и тому подобное), антагонист каннабиноида CB¹, ингибитор FAAH, ингибитор натриевых каналов, лекарственное средство против ADHD (например гидрохлорид метилфенидата, гидрохлорид метамфетамина и тому подобное), лекарственное средство от алкоголизма, лекарственное средство от аутизма, лекарственное средство от синдрома хронической усталости, лекарственное средство от спазмов, лекарственное средство от фибромиалгии, лекарственное средство от головной боли, лекарственное средство для прекращения курения, лекарственное средство от миастении, лекарственное средство от ишемического

инсульта, лекарственное средство от мании, лекарственное средство от гиперсомнии, лекарственное средство от боли, лекарственное средство от дистимии, лекарственное средство от расстройства вегетативной регуляции, лекарственное средство от мужской и женской сексуальной дисфункции, лекарственное средство от мигрени, лекарственное средство от патологического влечения к азартным играм, лекарственное средство от синдрома неподвижности нижних конечностей, лекарственное средство от наркотической зависимости, лекарственное средство от вызванного алкоголем заболевания, лекарственное средство от синдрома гиперчувствительности кишечника, лекарственное средство от нарушения липидного обмена, например лекарственные средства для снижения уровня холестерина (например статины и тому подобное), фибраты и ингибитор синтеза сквалена), лекарственное средство от аномального поведения или средство, подавляющее привычки блуждания вследствие деменции (такое как седативное средство, успокаивающее средство и тому подобное), лекарственное средство против ожирения, противодиабетическое лекарственное средство, лекарственное средство от осложнений диабета, лекарственное средство от гипертонии, лекарственное средство от гипотонии, мочегонное средство, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, антитромботическое средство, противораковое средство, лекарственное средство на основе антител, нуклеиновая кислота или производное нуклеиновой кислоты, аптамерное лекарственное средство и тому подобное.

[182] Сопутствующие лекарственные средства, описанные выше, можно использовать путем комбинирования двух или более типов в соответствующем соотношении.

[183] Кроме того, когда соединение формулы (I), его соль или его пролекарство используют для лечения или профилактики любых заболеваний, описанных выше, соединение, соль или пролекарство можно использовать в комбинации с биологической лекарственной формой (например лекарственным средством на основе антител, нуклеиновой кислотой или производным нуклеиновой кислоты, аптамерным лекарственным средством и вакцинной лекарственной формой), в комбинации с генной терапией и тому подобное или в комбинации с психиатрическим лечением без лекарственных средств.

[184] Примеры психиатрического лечения без лекарственных средств включают модифицированную электросудорожную терапию, терапию глубокой стимуляции головного мозга, повторную транскраниальную терапию магнитной стимуляцией и психотерапию, включая когнитивно-поведенческую терапию.

[185] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), его соль или

его пролекарство можно использовать в сочетании с различными способами регенерации органов, такими как регенерация сердца, регенерация почек, регенерация поджелудочной железы и регенерация сосудов, терапия с клеточной трансплантацией с использованием клеток костного мозга (таких как моноклеарные клетки костного мозга и стволовые клетки костного мозга) и искусственных органов (таких как искусственные кровеносные сосуды и клеточный слой сердечной мышцы) с использованием тканевой инженерии.

[186] Комбинируя соединение формулы (I), его соль или его пролекарство с сопутствующим лекарственным средством,

(1) дозировка может быть уменьшена по сравнению со случаем однократного введения соединения формулы (I), его соли или его пролекарства или сопутствующего лекарственного средства;

(2) в зависимости от симптомов пациента (легких, тяжелых и тому подобное) можно выбрать соединение формулы (I), его соль или его пролекарство и сопутствующее лекарственное средство;

(3) период лечения может быть установлен на длительный период путем выбора сопутствующего лекарственного средства, имеющего механизм действия, отличный от соединения формулы (I), его соли или его пролекарства;

(4) терапевтический эффект можно поддерживать путем выбора сопутствующего лекарственного средства, имеющего другой механизм действия, из соединения формулы (I), его соли или его пролекарства; и

(5) при использовании соединения согласно настоящему раскрытию и сопутствующего лекарственного средства в комбинации могут быть получены превосходные результаты, такие как синергетический эффект.

[187] В дальнейшем комбинированное применение соединения формулы (I), его соли или его пролекарства и сопутствующего лекарственного средства именуется «комбинированной терапией согласно настоящему раскрытию».

[188] При использовании комбинированной терапии согласно настоящему раскрытию время введения соединения формулы (I), его соли или его пролекарства и сопутствующего лекарственного средства не ограничено, и соединение формулы (I), его соль или его пролекарство, или фармацевтическую композицию, содержащую его, и сопутствующее лекарственное средство, или фармацевтическую композицию, содержащую его, можно вводить субъекту, которому вводят лекарство, одновременно (в виде единого лекарственного средства или в виде отдельных лекарственных средств) или можно вводить в разное время. В случае введения в разное время, что касается порядка введения, либо соединение формулы (I), либо его соль, либо его пролекарство, либо

сопутствующее лекарственное средство можно вводить раньше. Кроме того, соединение формулы (I), его соль или его пролекарство можно вводить после непрерывного введения сопутствующего лекарственного средства в течение фиксированного периода времени.

[189] Дозировка сопутствующего лекарственного средства может быть основана на клинически используемой дозировке, и может быть надлежащим образом выбрана в зависимости от цели введения, пути введения, заболевания, комбинации и тому подобное.

[190] Дозировка сопутствующего лекарственного средства может быть выбрана в зависимости от клинической дозы. Кроме того, соотношение смеси соединения формулы (I), его соли или его пролекарства и сопутствующего лекарственного средства может быть надлежащим образом выбрано в соответствии с целью введения, путем введения, целевым заболеванием, симптомами, комбинацией и тому подобное.

[191] Ниже описаны способы получения соединения формулы (I).

[192] Исходные материалы и реактивы, используемые на каждом этапе следующих способов получения, и каждое полученное соединение может образовывать соль. Примеры таких солей включают соли, аналогичные вышеупомянутым солям соединения согласно настоящему раскрытию и тому подобное.

[193] Когда соединение, полученное на каждом этапе, является свободным соединением, соединение может быть преобразовано в целевую соль с помощью способа, известного специалистам в данной области. И наоборот, когда соединением, полученным на каждом этапе, является соль, соединение может быть преобразовано в свободное тело или целевую соль другого типа с помощью способа, известного рядовому специалисту в данной области.

[194] Соединение, полученное на каждом этапе, можно использовать в следующей реакции в виде его реакционной смеси или после его получения, в виде его неочищенного продукта. Альтернативно, соединение, полученное на каждом этапе, может быть выделено и/или очищено из реакционной смеси с помощью средств разделения, таких как концентрирование, кристаллизация, перекристаллизация, дистилляция, экстракция растворителем, фракционирование, хроматография и тому подобное, в соответствии с общепринятыми способами в области техники, к которой относится настоящее раскрытие.

[195] Когда исходные материалы для каждой стадии и реактивы коммерчески доступны, коммерчески доступные продукты можно использовать как есть.

[196] В реакции каждой стадии время реакции может отличаться в зависимости от используемых реактивов или растворителей, но, если не указано иное, обычно оно составляет от 1 минуты до 48 часов, например, от 10 минут до 8 часов.

[197] В реакции каждой стадии температура реакции может различаться в

зависимости от используемых реактивов или растворителей, но, если не указано иное, обычно она составляет от -78°C до 300°C , например, от -78°C до 150°C .

[198] В реакции каждой стадии давление может различаться в зависимости от используемых реактивов или растворителей, но, если не указано иное, оно обычно составляет от 1 до 20 атм, например, от 1 атм до 3 атм.

[199] В реакции каждой стадии, например, можно использовать устройство для микроволнового синтеза, такое как Initiator производства Biotage. Температура реакции может различаться в зависимости от используемых реактивов или растворителей, но, если не указано иное, обычно она составляет от комнатной температуры до 300°C , например от 50°C до 250°C . Время реакции может различаться в зависимости от используемых реактивов или растворителей, но, если не указано иное, оно обычно составляет от 1 минуты до 48 часов, например, от 1 минуты до 8 часов.

[200] В реакции каждого этапа, если не указано иное, реактив можно использовать в количестве от 0,5 эквивалента до 20 эквивалентов, например от 0,8 эквивалента до 5 эквивалентов, по отношению к субстрату. Когда реактив используют в качестве катализатора, реактив можно использовать в количестве от 0,001 эквивалента до 1 эквивалента, например от 0,01 эквивалента до 0,2 эквивалента, по отношению к субстрату. Когда реактив также служит в качестве растворителя реакции, реактив можно использовать в количестве растворителя.

[201] В реакции каждого этапа, если не указано иное, реакции проводят в отсутствие растворителя или путем растворения или суспендирования в подходящем растворителе. Неограничивающие примеры растворителей включают растворители, описанные в примерах и далее:

спирты: метанол, этанол, трет-бутиловый спирт, 2-метоксиэтанол и тому подобное;
эфир: диэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное;

ароматические углеводороды: хлорбензол, толуол, ксилол и тому подобное;

насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан и тому подобное;

амиды: N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон и тому подобное;

галогенированные углеводороды: дихлорметан, четыреххлористый углерод и тому подобное;

нитрилы: ацетонитрил и тому подобное;

сульфоксиды: диметилсульфоксид и тому подобное;

ароматические органические основания: пиридин и тому подобное;

ангидриды: уксусный ангидрид и тому подобное;

органические кислоты: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и тому подобное;

неорганические кислоты: соляная кислота, серная кислота и тому подобное;

сложные эфиры: этилацетат и тому подобное;

кетоны: ацетон, метилэтилкетон и тому подобное; и

воду.

[202] Вышеуказанные растворители можно использовать путем смешивания двух или более видов в соответствующих соотношениях.

[203] Когда в реакции каждого процесса используют основание, можно использовать основание, показанное ниже, или основание, описанное в примерах:

неорганические основания: гидроксид натрия, гидроксид магния, карбонат натрия, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия и тому подобное;

органические основания: триэтиламин, диэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, N,N-диметиланилин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, имидазол, пиперидин и тому подобное;

алкоксиды металлов: этоксид натрия, трет-бутоксид калия и тому подобное;

гидриды щелочных металлов: гидрид натрия и тому подобное;

амиды металлов: амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития и тому подобное; а

органические соединения лития: n-бутил лития и тому подобное.

[204] Когда в реакции каждого процесса используют кислоту или кислый катализатор, можно использовать кислоту или кислый катализатор, показанные ниже, или кислоту или кислый катализатор, описанные в примерах:

неорганические кислоты: соляная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и тому подобное;

органические кислоты: уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, p-толуолсульфокислота, 10-камфорсульфоновая кислота и тому подобное; а

кислоты Льюиса: комплекс трифторида бора с диэтиловым эфиром, йодид цинка, безводный хлорид алюминия, безводный хлорид цинка, безводный хлорид железа и тому подобное.

[205] Реакцию каждого этапа, если не указано иное, проводят согласно способу, известному рядовому специалисту в данной области, включая, например способ, описанный в: Jikken Kagaku Kouza 5th edition, vol. 13 - vol. 19 (The Chemical Society of Japan ed.); Shinjikken Kagaku Kouza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14 - vol. 15 (The Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze,

Th. Eicher, Nankodo); Revised Organic Name Reactions: Mechanisms and Essence (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volumes I to VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experiential Procedures (Jie Jack Li, публикация OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 to Vol. 14 (Elsevier Japan KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (перевод под руководством Kiyoshi Tomioka, публикация Kagaku-Dojin); или Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), публикация 1989; и тому подобное; и способ описанный в примерах.

[206] На каждом этапе реакцию защиты или снятия защиты функциональной группы проводят согласно способу, известному специалистам в данной области, например способу, описанному в: «Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.», публикация Wiley-Interscience в 2007 (Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts); «Protecting Groups 3rd Ed.», публикация Thieme в 2004 (P. J. Kocienski); и тому подобное, или способу, описанному в примерах.

[207] Неограничивающие примеры защитных групп для гидроксильных групп, таких как спирты и фенольные гидроксильные группы, включают: эфирные защитные группы, например метоксиметилловый эфир, бензиловый эфир, трет-бутилдиметилсилильный эфир, тетрагидропиранильный эфир; защитные группы сложных эфиров карбоновой кислоты, например сложные эфиры уксусной кислоты; защитные группы сложных эфиров сульфокислоты, например сложные эфиры метансульфокислоты; защитные группы сложных эфиров угольной кислоты, например трет-бутилкарбонат.

[208] Неограничивающие примеры защитных групп для карбонильной группы альдегида включают: ацетальные защитные группы, например диметилацеталь; циклические ацетальные защитные группы, например 1,3-диоксан; и тому подобное.

[209] Неограничивающие примеры защитных групп для карбонильной группы кетона включают: кетальные защитные группы, например диметилкеталь; циклические кетальные защитные группы, например 1,3-диоксан; оксимные защитные группы, например О-метилоксим; гидразоновые защитные группы, например N,N-диметилгидразон; и тому подобное.

[210] Неограничивающие примеры защитных групп для карбоксильных групп включают: сложноэфирные защитные группы, например сложные метиловые эфиры; амидные защитные группы, например N,N-диметиламид; и тому подобное.

[211] Неограничивающие примеры защитных групп для тиолов включают: эфирные защитные группы, например бензилтиозэфир; сложноэфирные защитные группы, например сложные эфиры тиоуксусной кислоты, тиокарбонаты и тиокарбаматы; и тому

подобное.

[212] Неограничивающие примеры защитных групп для аминогрупп и ароматических гетероциклов, таких как имидазол, пиррол и индол, включают: карбаматные защитные группы, например бензилкарбамат и трет-бутилкарбамат; амидные защитные группы, например ацетамид; алкиламиновые защитные группы, например N-трифенилметиламин; сульфонамидные защитные группы, например метансульфонамид; 2-(триметилсилил)этоксиметильные группы; и тому подобное.

[213] Удаление защитных групп можно проводить с использованием способа, известного специалистам в данной области, например способа с использованием кислоты, основания, ультрафиолетового света, гидразина, фенилгидразина, N-метилдитиокарбамата натрия, фторида тетрабутиламмония, ацетата палладия, триалкилсилильного галида (например триметилсилильного иодида, триметилсилильного бромида), способа восстановления и тому подобное.

[214] На каждом этапе при проведении реакции восстановления неограничивающие примеры восстанавливающих средств включают: гидриды металлов, например алюмогидрид лития, триацетоксиборогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, гидрид диизобутилалюминия (DIBAL-H), борогидрид натрия и триацетоксиборогидрид тетраметиламмония; бораны, например комплекс борана и тетрагидрофурана; никель Ренея; кобальт Ренея; водород; муравьиную кислоту; триэтилсилан; и тому подобное. При восстановлении двойной связи или тройной связи углерод-углерод существуют методы использования катализатора, такого как палладий-углерод или катализатора Линдлара. Кроме того, при восстановлении нитрогруппы существуют такие методы, как использование катализатора, такого как родий-уголь, в присутствии ацетата железа (II). Более того, при восстановлении азидной группы существуют такие методы, как использование трифенилфосфина в присутствии воды.

[215] На каждом этапе при проведении реакции окисления неограничивающие примеры окисляющих средств включают: перкислоты, такие как m-хлорпербензойная кислота (mCPBA), пероксид водорода, пероксимonosульфат калия (OXONE®) и трет-бутилгидропероксид; перхлораты, например перхлорат тетрабутиламмония; хлораты, например хлорат натрия; хлориты, например хлорит натрия; периодные кислоты, например периодат натрия; йодсодержащие реактивы с высокой валентностью, например йодозилбензол; реактивы, содержащие марганец, такие как диоксид марганца и перманганат калия; свинец, например тетраацетат свинца; реактивы, содержащие хром, такие как хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC) и реактивы Джонса; соединения галогенов, такие как N-бромсукцинимид (NBS); кислород; озон; комплексы

триоксид серы-пиридин; четырехокись осмия; диоксид селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ); и тому подобное.

[216] На каждом этапе при проведении реакции радикальной циклизации неограничивающие примеры радикальных инициаторов включают: азосоединения, такие как азобисизобутиронитрил (AIBN); водорастворимые радикальные инициаторы, такие как 4-4'-азобис-4-цианопентановая кислота (ACPA); триэтилбор в присутствии воздуха или кислорода; пероксид бензоила; и тому подобное. Кроме того, неограничивающие примеры радикальных реактивов включают трибутилстаннан, трис(триметилсилил)силан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан, йодид самария и тому подобное.

[217] На каждом этапе при проведении реакции Виттига неограничивающие примеры реактива Виттига включают алкилиденфосфораны и тому подобное. Алкилиденфосфораны могут быть получены с помощью известных способов, например с помощью взаимодействия соли фосфония с сильным основанием.

[218] На каждом этапе при проведении реакции Хорнера-Эммонса неограничивающие примеры реактивов включают: сложные эфиры фосфоноксусной кислоты, такие как метилдиметилфосфоноацетат и этилдиэтилфосфоноацетат; основания, такие как гидриды щелочных металлов или литийорганические соединения; и тому подобное.

[219] На каждом этапе при проведении реакции Фриделя-Крафтса неограничивающие примеры реактивов включают комбинацию кислоты Льюиса и хлорангидрида или комбинацию кислоты Льюиса и алкилирующего средства (такого как алкилгалогениды, спирты, олефины и тому подобное). Альтернативно, вместо кислоты Льюиса можно использовать органическую кислоту или неорганическую кислоту, а вместо хлорангидрида можно использовать ангидрид, такой как уксусный ангидрид.

[220] На каждом этапе при проведении реакции ароматического нуклеофильного замещения в качестве реактива можно использовать нуклеофильное средство (например фенолы, амины, имидазол и тому подобное) и основание (например неорганические основания, органические основания и тому подобное).

[221] На каждом этапе при проведении реакции нуклеофильного присоединения с использованием карбаниона, реакции нуклеофильного 1,4-присоединения с использованием карбаниона (реакция присоединения по Михаэлю) или реакции нуклеофильного замещения с использованием карбаниона неограничивающие примеры используемых оснований для образования карбанионов включают органолитий, алкоксиды металлов, неорганические основания, органические основания и тому подобное.

[222] На каждом этапе при проведении реакции Гриньяра неограничивающие примеры реактивов Гриньяра включают арилмагнийгалогениды, такие как фенилмагнийбромид; и алкилмагнийгалогениды, такие как метилмагнийбромид. Реактив Гриньяра может быть получен с помощью хорошо известных способов, таких как взаимодействие алкилгалогенида или арилгалогенида с металлическим магнием в присутствии простого эфира или тетрагидрофурана в качестве растворителя.

[223] На каждом этапе при проведении реакции конденсации Кневенагеля в качестве реактивов можно использовать активное метиленовое соединение (такое как малоновая кислота, диэтилмалонат, малононитрил и тому подобное) и основание (такое как органические основания, алкоксиды металлов и неорганические основания), находящиеся между двумя группами, притягивающими электроны.

[224] На каждом этапе при проведении реакции Вильсмайера-Хаака в качестве реактива можно использовать комбинацию фосфорилхлорида и амидного производного (такого как N,N-диметилформамид и тому подобное) или хлорида (хлорметилен)диметилиминия (реактив Вильсмайера).

[225] На каждом этапе при проведении реакции азидирования спиртов, алкилгалогенидов или сложных эфиров сульфоновой кислоты неограничивающие примеры азидирующих средств включают дифенилфосфорилазид (DPPA), триметилсилилазид, азид натрия и тому подобное. Например, при азидировании спиртов существуют способы использования дифенилфосфорилазида и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), способы использования триметилсилилазида и кислоты Льюиса и тому подобное.

[226] На каждом этапе при проведении реакции восстановительного аминирования неограничивающие примеры восстановителей включают триацетоксиборгидрид натрия, комплексы боран-2-метилпиридин, цианоборгидрид натрия, водород, муравьиную кислоту и тому подобное. Когда субстрат представляет собой соединение амина, неограничивающие примеры карбонильных соединений включают не только параформальдегид, но также альдегиды, такие как ацетальдегид, и кетоны, такие как циклогексанон. Когда субстрат представляет собой карбонильное соединение, примеры аминов включают: первичные амины, такие как аммиак и метиламин; и вторичные амины, такие как диметиламин.

[227] На каждом этапе при проведении реакции Мицунобу в качестве реактивов можно использовать сложные эфиры азодикарбоновой кислоты (такие как диэтилазодикарбоксилат (DEAD), диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) и тому подобное) и трифенилфосфин.

[228] На каждом этапе при проведении реакции этерификации, реакции амидирования или реакции конверсии мочевины неограничивающие примеры реактивов включают: галогенированные ацильные формы, такие как хлорангидриды и бромангидриды; и активированные карбоксилаты, такие как ангидриды кислот, активные сложные эфиры и сульфатные сложные эфиры. При проведении реакции амидирования с использованием неактивированного сложного эфира в качестве активатора можно использовать триметилалюминий и тому подобное. Примеры активаторов карбоновой кислоты включают: конденсирующие средства на основе карбодиимида, такие как гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD); конденсирующие средства на основе триазины, такие как хлорид-п-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина (DMT-MM); конденсирующие средства на основе сложного эфира угольной кислоты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (CDI); дифенилфосфорилазид (DPPA); соли бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония (реактивы BOP); иодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реактив Мукаймы); тионилхлорид; низшие алкилгалогениды, такие как этилхлорформиат; O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU); серная кислота; или их комбинация. При использовании конденсирующего средства на основе карбодиимида в реакцию можно дополнительно добавлять такие добавки, как, например, 1-гидроксibenзотриазол (HOBt), N-гидроксисукцинимид (HOSu) и диметиламинопиридин (DMAP).

[229] На каждом этапе при проведении реакции сочетания неограничивающие примеры металлических катализаторов включают: соединения палладия, такие как ацетат палладия (II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II), дихлорбис(триэтилфосфин)палладий (II), трис(дифенилиденацетон)дипалладий(0), хлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II); соединения никеля, такие как тетраakis(трифенилфосфин)никель(0); соединения родия, такие как хлорид трис(трифенилфосфин)родия(III); соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди и йодид меди(I); и соединения платины. Кроме того, в реакцию может быть добавлено основание, и примеры таких оснований включают неорганические основания и тому подобное.

[230] На каждом этапе при проведении реакции тиокарбонилирования в качестве средства тиокарбонилирования можно использовать пентасульфид дифосфора, но, кроме пентасульфида дифосфора можно использовать реактивы, имеющие структуры 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида, такие как 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-

дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реактив Ловессона).

[231] На каждом этапе при проведении реакции Воль-Циглера неограничивающие примеры галогенирующих средств включают N-йодосукцинимид, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), бром, сульфурилхлорид и тому подобное. Кроме того, реакцию можно ускорить путем добавления к реакции радикальных инициаторов, таких как тепло, свет, перекись бензоила или азобисизобутиронитрил.

[232] На каждом этапе при проведении реакции галогенирования гидроксильной группы неограничивающие примеры галогенирующих средств включают галогенангидриды галогенводородных кислот и неорганических кислот, в частности, соляную кислоту, тионилхлорид, оксихлорид фосфора и тому подобное при хлорировании, и 48% бромистоводородную кислоту и тому подобное при бромировании. Кроме того, можно использовать способы получения алкилгалогенидов из спиртов за счет взаимодействия трифенилфосфина с четыреххлористым углеродом, четырехбромистым углеродом и тому подобное. В качестве альтернативы можно использовать способ синтеза алкилгалогенида с помощью двухстадийной реакции, такой как превращение спирта в сложный эфир сульфокислоты, а затем взаимодействие с бромидом лития, хлоридом лития или йодидом натрия.

[233] На каждом этапе при проведении реакции Арбузова неограничивающие примеры реактивов включают: алкилгалогениды, такие как этилбромацетат; и фосфиты, такие как триэтилфосфит, три(изопропил)фосфит и тому подобное.

[234] На каждом этапе при проведении реакции этерификации сульфокислоты неограничивающие примеры сульфонилирующих средств включают метансульфонилхлорид, p-толуолсульфонилхлорид, ангидрид метансульфоната, ангидрид трифторметансульфоната, ангидрид p-толуолсульфоната и тому подобное.

[235] На каждом этапе при проведении реакции гидролиза в качестве реактива можно использовать кислоту или основание. Кроме того, при проведении реакции кислотного гидролиза трет-бутилового эфира можно добавить муравьиную кислоту, триэтилсилан и тому подобное для восстановительного улавливания трет-бутилового катиона, который образуется в качестве побочного продукта.

[236] На каждом этапе при проведении реакции дегидратации неограничивающие примеры дегидратирующих средств включают серную кислоту, пятиокись дифосфора, оксихлорид фосфора, N,N'-дициклогексилкарбодимид, оксид алюминия, полифосфорную кислоту и тому подобное.

[237] На каждом этапе при проведении реакции алкилирования неограничивающие примеры оснований включают карбонат калия, трикалийфосфат, триэтиламин, N,N-

диизопропилэтиламин, пиридин, этоксид натрия, трет-бутоксид калия, гидрид натрия, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, n-бутиллитий и тому подобное.

[238] На каждом этапе при проведении реакции ароматического электрофильного замещения в качестве реактива можно использовать электрофильное средство (такое как галогенирующее средство, нитрующее средство и тому подобное). Неограничивающие примеры галогенирующих средств включают N-йодосукцинимид, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), бром, бис(тетрафторборат)1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан (SelectFluor®) и тому подобное. Кроме того, неограничивающие примеры нитрующих средств включают азотную кислоту и тому подобное.

[239] На каждом этапе при проведении реакции синтеза индола по Леймгруберу-Бачо в качестве реактивов можно использовать средство гомологизации углеродной цепи (такое как диметилацеталь N,N-диметилформамида и тому подобное) и восстанавливающее средство (такое как водородная атмосфера, каталитические количества ацетата железа (II) и родия-на-угле и тому подобное).

[240] На каждом этапе при проведении реакции дезоксифторирования неограничивающие примеры фторирующих средств включают трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры, трифторид диэтиламиносеры, трифторид 4-трет-бутил-2,6-диметилфенилсеры, тетрафторборат N,N-диэтил-S,S-дифторфенилсульфилиминия, тетрафторборат дифтор-4-морфолинилсульфония и тому подобное.

[241] На каждом этапе при проведении реакции декарбоксилирующего фторирования можно использовать бис(тетрафторборат)1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан (SelectFluor®) и неорганическое основание (например карбонат лития, ацетат лития, фторид калия и тому подобное).

[242] Соединение формулы (I) или его соль можно синтезировать в соответствии со способом, приведенным в примерах способов получения от А до Н, описанных ниже, или соответствующими им способами.

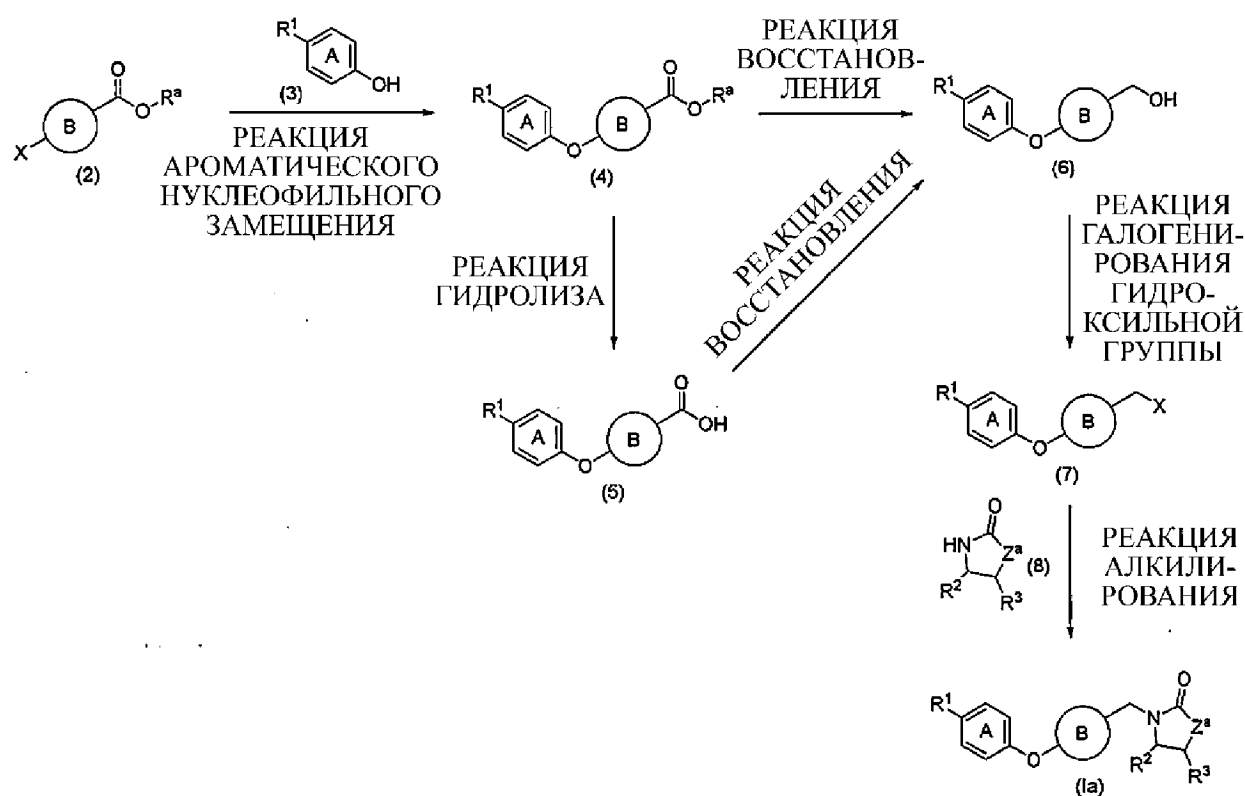
[243] Если специально не указано иное, символы в каждой общей формуле в уравнениях реакции имеют то же значение, что и выше. В формулах R^a выбирают из необязательно замещенных C₁₋₃ алкильных групп. Примеры необязательно замещенных C₁₋₃ алкильных групп включают C₁₋₃ алкильные группы, необязательно замещенные одним-тремя заместителями, выбранными из указанной выше группы А заместителей. В некоторых вариантах осуществления R^a выбирают из незамещенных C₁₋₃ алкильных групп (таких как метильная группа). В формулах X выбирают из галогенов (таких как фтор, хлор, бром или йод). R¹ выбирают из защитных групп (таких как трет-

бутилдиметилсилиловый эфир) спиртовой гидроксильной группы. R^2 выбирают из защитных групп (таких как бензиловый эфир) фенольной гидроксильной группы.

[244] Исходные соединения, используемые в каждом способе получения, либо коммерчески доступны, либо могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

[245] Соединение формулы (Ia) или его соль, где Z выбирают из CH_2 , CF_2 и O в соединении формулы (I), может быть получено из соединения (2) следующим способом.

[Способ получения A]

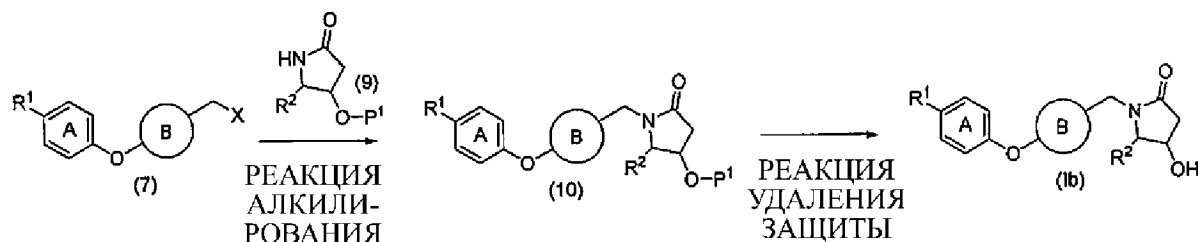


[246] В формуле Z^a выбирают из CH_2 , CF_2 и O, а все другие символы имеют такое же значение, что и раньше.

[247] Соединение (4) можно получить, подвергая соединение (2) реакции ароматического нуклеофильного замещения вместе с соединением (3). В качестве основания можно использовать карбонат калия и тому подобное. Соединение (6) можно получить, подвергая соединение (4) реакции восстановления. Кроме того, соединение (6) можно получить, подвергая соединение (5), полученное путем гидролиза соединения (4), реакции восстановления. Соединение (7) можно получить путем галогенирования гидроксильной группы соединения (6). Примеры реактивов включают трибромид фосфора и тому подобное. Соединение формулы (Ia) можно получить, подвергая соединение (7) реакции алкилирования вместе с соединением (8).

[248] Соединение формулы (Ib) или его соль, в котором Z^a представляет собой CH_2 , а R^3 представляет собой гидроксильную группу в соединении формулы (Ia), можно получить из соединения (7) с помощью следующего способа.

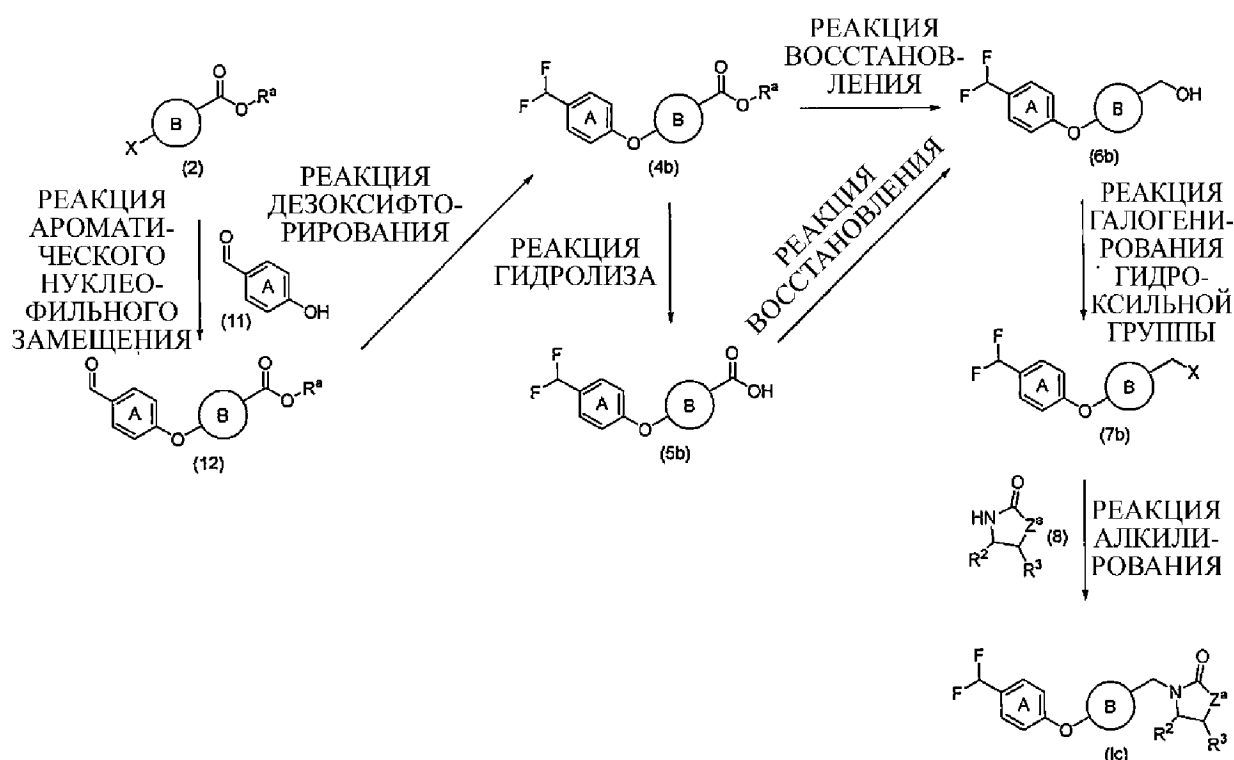
[Способ получения В]



[249] Соединение формулы (Ib) также можно получить путем удаления защиты соединения (10), полученного путем подвергания соединения (7) реакции алкилирования вместе с соединением (9).

[250] Соединение формулы (Ic) или его соль, в котором R^1 представляет собой дифторметильную группу в соединении формулы (Ia), также можно получить из соединения (2) с помощью следующего способа.

[Способ получения С]

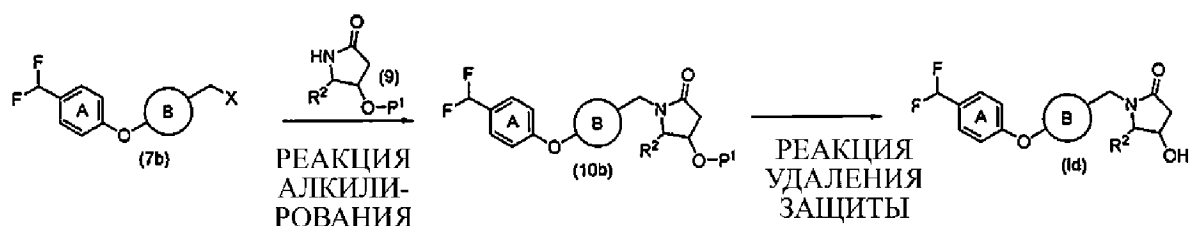


[251] Соединение (12) можно получить, подвергая соединение (2) реакции ароматического нуклеофильного замещения вместе с соединением (11). Соединение (4b) можно получить, подвергая соединение (12) реакции фторирования и дезоксидации. Соединение (6b) можно получить, подвергая соединение (4b) реакции восстановления.

Кроме того, соединение (6b) можно получить, подвергая соединение (5b), полученное путем гидролиза соединения (4b) реакции восстановления. Соединение (7b) можно получить путем галогенирования гидроксильной группы соединения (6b). Соединение формулы (1c) можно получить, подвергая соединение (7b) реакции алкилирования вместе с соединением (8).

[252] Соединение соединения (Id) или его соль, в котором Z^a представляет собой CH_2 , а R^3 представляет собой гидроксильную группу в соединении формулы (1c), также можно получить из соединения (7b) с помощью следующего способа.

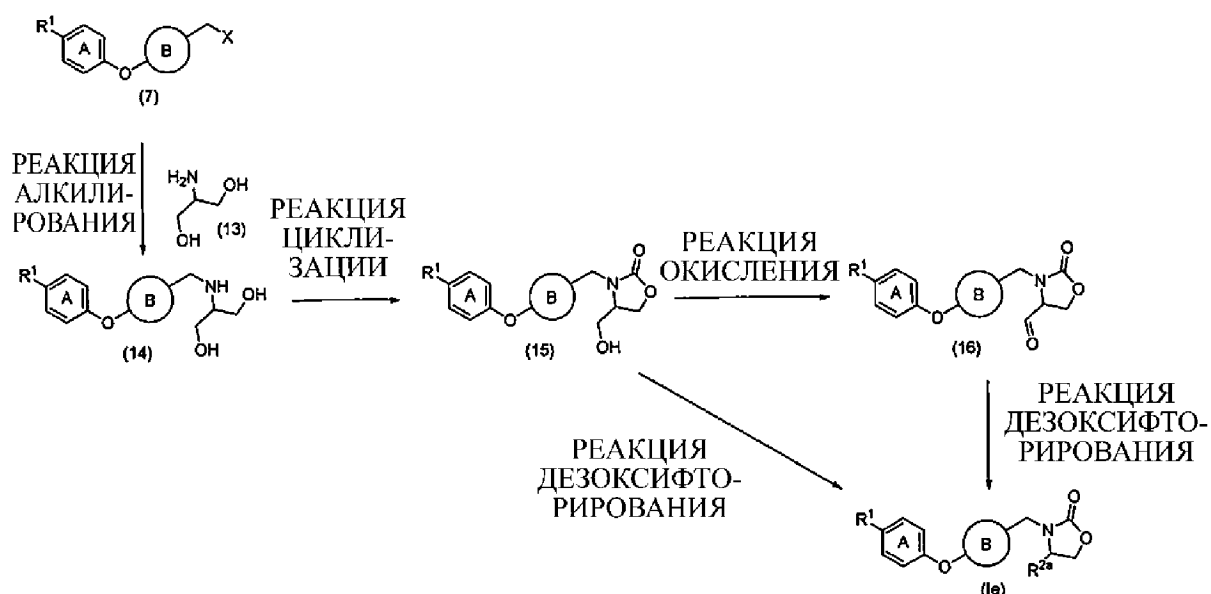
[Способ получения D]



[253] Соединение формулы (Id) можно получить путем удаления защиты соединения (10b), полученного путем подвергания соединения (7b) реакции алкилирования вместе с соединением (9).

[254] Соединение формулы (Ie) или его соль, в котором Z^a представляет собой O, а R^2 представляет собой монофторметильную группу или дифторметильную группу в соединении формулы (Ia), также можно получить из соединения (7) с помощью следующего способа.

[Способ получения E]

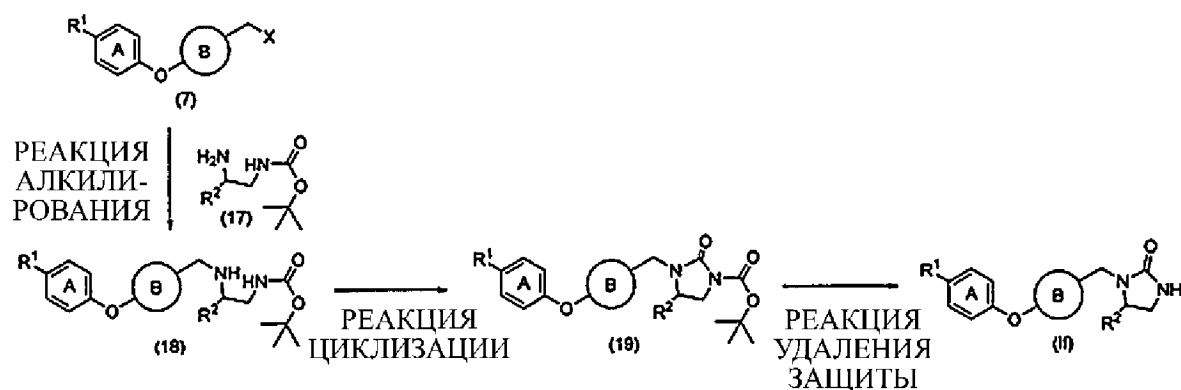


[255] В формуле R^{2a} представляет собой монофторметильную группу или дифторметильную группу, а все другие символы имеют такое же значение, что и раньше.

[256] Соединение (14) можно получить, подвергая соединение (7) реакции алкилирования вместе с соединением (13). Соединение (15) можно получить, подвергая соединение (14) реакции циклизации в присутствии основания. Неограничивающие примеры средств циклизации включают трифосген и тому подобное, а примеры оснований включают триэтиламин и тому подобное. Соединение (Ie) можно получить, подвергая соединение (15) реакции фторирования и дезоксидации. Кроме того, соединение формулы (Ie) можно получить, подвергая соединение (16), полученное путем гидролиза соединения (15), реакции фторирования и дезоксидации.

[257] Соединение формулы (If) или его соль, в котором Z представляет собой NH, а R³ представляет собой водород в соединении формулы (I), также можно получить из соединения (7) с помощью следующего способа.

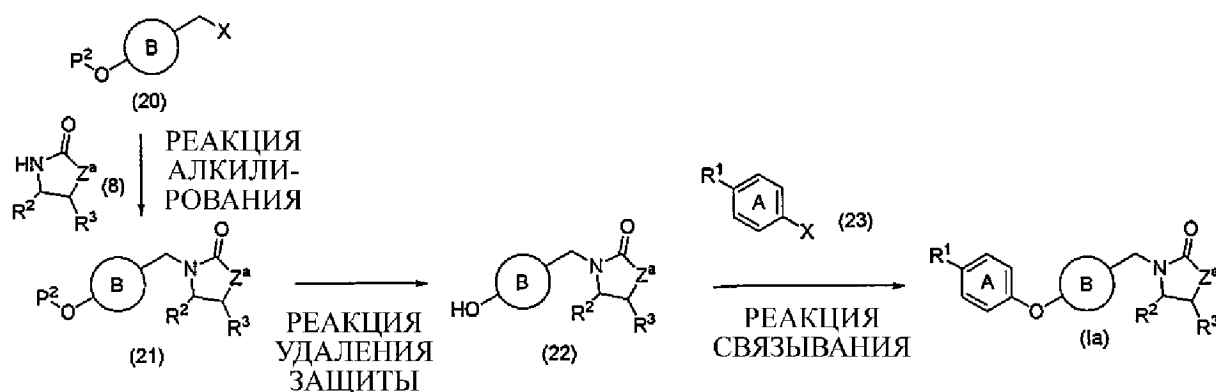
[Способ получения F]



[258] Соединение (18) можно получить, подвергая соединение (7) реакции алкилирования вместе с соединением (17). Соединение (19) можно получить, подвергая соединение (18) реакции циклизации в присутствии основания. Примеры средств циклизации включают трифосген и тому подобное, а примеры оснований включают триэтиламин и тому подобное. Соединение формулы (If) можно получить путем удаления защиты соединения (19).

[259] Соединение формулы (Ia) или его соль, в котором Z представляет собой CH₂, CF₂ или O в соединении формулы (I), также можно получить из соединения (20) с помощью следующего способа.

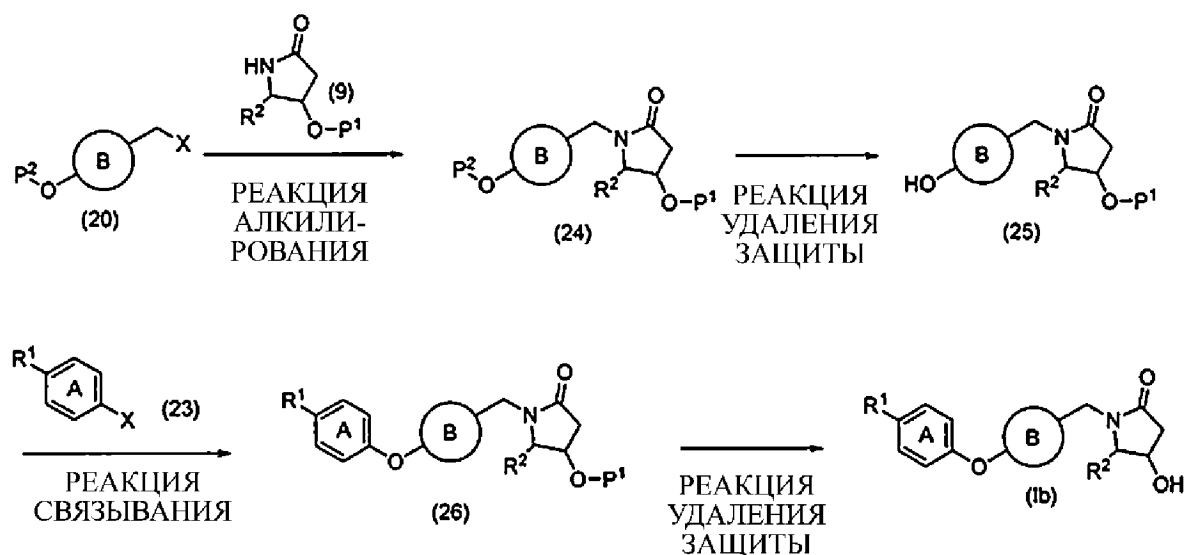
[Способ получения G]



[260] Соединение (21) можно получить, подвергая соединение (20) реакции алкилирования вместе с соединением (8). Соединение (22) можно, полученное путем удаления защиты соединения (21). Соединение формулы (Ia) можно получить путем связывания соединения (22) с соединением (23).

[261] Соединение формулы (Ib) или его соль, в котором Z^a представляет собой CH_2 , а R^3 представляет собой гидроксильную группу в соединении формулы (Ia), также можно получить из соединения (20) с помощью следующего способа.

[Способ получения H]



[262] Соединение (24) можно получить, подвергая соединение (20) реакции алкилирования вместе с соединением (9). Соединение (25) можно получить путем удаления защиты с группы P^2 соединения (24). Соединение формулы (Ib) можно получить путем удаления защиты с группы P^1 соединения (26), полученного путем связывания соединения (25) с соединением (23).

[263] Внутримолекулярная функциональная группа в соединении формулы (I) также может быть преобразована в целевую функциональную группу путем комбинирования химических реакций, известных рядовому специалисту в данной области. В данном случае неограничивающие примеры химических реакций включают

реакции окисления, реакции восстановления, реакции алкилирования, реакции ацилирования, реакции присоединения мочевины, реакции гидролиза, реакции аминирования, реакции этерификации, реакции сочетания арила, реакции удаления защиты и тому подобное.

[264] Соединение формулы (I), полученное с помощью описанного выше способа получения, можно выделить и очистить с помощью известных методов, таких как экстракция растворителем, изменение pH раствора, фазовый перенос, кристаллизация, рекристаллизация и хроматография.

[265] Когда соединение формулы (I) включает в себя оптический изомер, стереоизомер, региоизомер или ротамер, они входят в соединения формулы (I), и каждое может быть получено по отдельности методами синтеза и методами разделения, известными специалистам в данной области. Например когда соединение формулы (I) имеет оптический изомер, оптический изомер, выделенный из этого соединения, также входит в соединения формулы (I).

[266] Оптические изомеры можно получить с помощью способов, известных специалистам в данной области.

[267] Соединение формулы (I) может быть в форме кристалла.

[268] Кристаллы соединений формулы (I) (далее иногда называемые кристаллами согласно настоящему раскрытию) могут быть получены путем кристаллизации за счет применения метода кристаллизации, известного специалистам в данной области, к соединению формулы (I).

[269] Кристаллы согласно настоящему раскрытию могут обладать превосходными физико-химическими свойствами (такими как температура плавления, растворимость и стабильность) и биологическими свойствами (такими как фармакокинетика (всасывание, распределение, метаболизм и выведение) и эффективность) и ожидается, что они будут полезны в качестве лекарственного средства.

ПРИМЕРЫ

[270] Настоящее раскрытие объяснено более подробно с использованием далее ссылок на примеры, экспериментальные примеры и примеры лекарственных форм. Эти примеры никоим образом не ограничивают настоящее раскрытие и могут быть изменены при условии, что они не отклоняются от объема настоящего раскрытия.

[271] «Комнатная температура» в следующих примерах обычно означает от приблизительно 10°C до приблизительно 35°C. Если не указано иное, соотношения, указанные для смешанных растворителей, представляют собой объемные соотношения. Если определенно не указано иное, % означает мас.%.

[272] Элюирование в колоночной хроматографии в примерах проводили под наблюдением с использованием TLC (тонкослойной хроматографии). Для наблюдения с помощью TLC в качестве пластинки для TLC использовали 60 F₂₅₄ производства Merck, а растворитель, используемый в колоночной хроматографии в качестве растворителя для элюирования, также использовали в качестве проявляющего растворителя. Для обнаружения использовали УФ-детектор. В хроматографии на колонке с силикагелем указание NH относится к использованию силикагеля, связанного с аминопропилсиланом, а указание диола относится к использованию силикагеля, связанного с 3-(2,3-дигидроксипропокси)пропилсиланом. В препаративной HPLC (высокоэффективной жидкостной хроматографии) указание C18 относится к использованию силикагеля, связанного октадецилом. Если не указано иное, соотношение, указанное для элюирующих растворителей, указывает на емкостное отношение.

[273] В анализе ¹H ЯМР использовали программное обеспечение ACD/SpecManager (торговая марка) или аналогичное. Иногда не описаны очень постепенные протонные пики, такие как пики гидроксильных групп или аминогрупп.

[274] МС измеряли с помощью LC/MS. В качестве метода ионизации использовали метод ESI или метод APCI. Данные указывают измеренные значения (найденные). Обычно наблюдаются пики молекулярных ионов, но иногда они могут наблюдаться как фрагментные ионы. В случае солей обычно наблюдается пик молекулярного иона или пик фрагментного иона в свободной форме.

[275] Единицей концентрации (с) для образца оптического вращения ($[\alpha]_D$) является г/100 мл.

[276] Значение элементного анализа (анал.) указано в виде расчетного значения (расч.) и измеренного значения (найденного).

[277] Пики в порошковой рентгеновской дифракции примеров означают пики, измеренные при комнатной температуре с использованием Ultima IV (Rigaku Corporation, Япония) с использованием Cu K α -излучения в качестве источника излучения.

[278] Условия измерения следующие.

Электрическое давление/электрический ток: 40 кВ/50 мА

Скорость сканирования: 6 градусов/мин.

Диапазон сканирования 2 тета: от 2 до 35 градусов

[279] Кристалличность по порошковой рентгеновской дифракции примеров рассчитывали по методу Германса.

[280] В следующих примерах использованы приведенные ниже сокращения.

mp: температура плавления

MS: масс-спектр

M: молярная концентрация

N: нормальность

CDCl_3 : дейтерохлороформ

DMSO-d_6 : дейтеродиметилсульфоксид

$^1\text{H NMR}$: протонный ядерный магнитный резонанс

LC/MS: жидкостный хроматограф, масс-спектрометр

ESI: ионизация электрораспылением

APCI: химическая ионизация при атмосферном давлении

IPe: диизопропиловый эфир

DMF: N,N-диметилформамид

THF: тетрагидрофуран

MeOH: метанол

MeCN: ацетонитрил

NMP: N-метилпирролидон

Пример 13

(4S,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-{[6-(4-метилфенокси)пиридин-3-ил]метил}пирролидин-2-он

A) метил 6-(p-толилокси)никотинат

[281] Карбонат калия (8,55 г) добавляли при комнатной температуре в суспензию метил 6-фторникотината (8,00 г) и p-крезола (5,96 мл) в DMF (80 мл), и смесь перемешивали в течение трех часов при 80°C. После разбавления водой полученный осадок фильтровали и промывали водой с получением указанного в названии соединения (12,5 г).

[282] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 244,1.

B) (6-(p-толилокси)пиридин-3-ил)метанол

[283] Борогидрид натрия (6,61 г) добавляли при комнатной температуре в суспензию метил 6-(p-толилокси)никотината (11,5 г) в THF (100 мл)/MeOH (20 мл) и встряхивали в течение ночи. Затем смесь перемешивали в течение трех часов при 60°C. После разбавления водным раствором хлорида аммония и этилацетата смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток измельчали в порошок с использованием гексана с получением указанного в названии соединения (9,46 г).

[284] MS: $[M+H]^+$ 216,1.

C) 5-(бромметил)-2-(p-толилокси)пиридин

[285] Трибромид фосфора (0,389 мл) добавляли при 0°C в смесь (6-(p-толилокси)пиридин-3-ил)метанола (740 мг) и THF (10 мл) и встряхивали в течение трех часов при комнатной температуре.

[286] После разбавления этилацетатом и водой смесь экстрагировали этилацетатом. После промывания водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток измельчали в порошок с использованием гексана/этилацетата с получением указанного в названии соединения (842 мг).

[287] MS: $[M+H]^+$ 278,0.

D) (4S,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-{{6-(4-метилфенокси)пиридин-3-ил}метил}пирролидин-2-он

[288] 0,5 М раствора гексаметилдисилазида калия в толуоле (19,2 мл) добавляли при 0°C в смесь (4S,5S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-метилпирролидин-2-она (2,00 г), 5-(бромметил)-2-(p-толилокси)пиридина (3,64 г) и THF (20 мл) и встряхивали в течение ночи при комнатной температуре.

[289] После разбавления этилацетатом и водой смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) для получения (4S,5S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-метил-1-((6-(p-толилокси)пиридин-3-ил)метил)пирролидин-2-она (2,13 г). Его растворяли в THF (10 мл), затем при комнатной температуре добавляли 4М раствора хлористого водорода в циклопентилметиловом эфире (20 мл), и смесь перемешивали в течение трех часов при 60°C.

[290] После разбавления этилацетатом и водным раствором насыщенного бикарбоната натрия смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан и этилацетат/метанол) и измельчали в порошок с использованием гексана/этилацетата с получением указанного в названии соединения (1,24 г).

[291] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05 (^3H , d, J = 6,8 Hz), 2,15 (1H, dd, J = 16,6, 3,4 Hz), 2,31 (^3H , s), 2,52-2,61 (1H, m), 3,43-3,55 (1H, m), 4,07 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,11-4,21

(1H, m), 4,59 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,06 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,90-7,02 (³H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,01 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Пример 17

(4S,5S)-1-({6-[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]пиридин-3-ил}метил)-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он

[292] После добавления по каплям 2 М этанольного раствора хлористого водорода и (240 мл) в этанольный раствор (100 мл) (4S,5S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((6-(4-(дифторметил)-2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)-5-метилпирролидин-2-она (140 г), полученный на этапах А)-Е) в примере 38 при 0°C, добавляли 5% метанольный раствор хлористого водорода (218 мл), полученную смесь медленно возвращали к комнатной температуре и встряхивали в течение ночи (с использованием пробирки с гранулированным силикагелем). Смесь концентрировали, затем в остаток добавляли этилацетат (500 мл) и охлаждали до 0°C, затем медленно добавляли водный раствор карбоната натрия (500 мл), и выделяли органический слой и водный слой. Водный слой промывали этилацетатом (1000 мл), и выделяли органический слой. Полученные органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После растворения остатка в этилацетате (500 мл) его затем фильтровали через слой NH-силикагеля (элюированного этилацетатом (2000 мл)) и концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли толуол/этилацетат (1:0,5) и нагревали до 50°C при встряхивании, затем фильтровали для получения неочищенного продукта (90,5 г). После дальнейшего концентрирования фильтрата остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в названии соединения (6,37 г).

[293] Все этапы до этого момента повторяли 7 раз для получения в итоге 525 г указанного в названии соединения.

[294] В полученное таким образом указанное в названии соединение (523 г) добавляли этилацетат (1630 мл), нагревали до 50°C и встряхивали до растворения. Раствор фильтровали и охлаждали до комнатной температуры, затем по каплям при встряхивании добавляли гептан (2120 мл). После встряхивания смеси в течение 1 часа по каплям добавляли гептан (4230 мл). Гептан (4230 мл) добавляли по каплям в смесь, и смесь дальше встряхивали в течение ночи. Осадок собирали с помощью фильтрования и промывали гептаном, затем сушили при пониженном давлении при 50°C с получением указанного в названии соединения (500 г) в виде кристаллов.

[295] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (³H, d, J = 6,6 Hz) 2,15 (1H, dd, J = 16,7, 3,3 Hz) 2,52-2,60 (1H, m) 3,45-3,54 (1H, m) 4,07-4,19 (2H, m) 4,59 (1H, d, J = 15,5 Hz) 5,07

(1H, d, $J = 4,5$ Hz) 6,86-7,27 (2H, m) 7,47 (2H, d, $J = 4,1$ Hz) 7,61 (1H, d, $J = 11,3$ Hz) 7,74 (1H, dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz) 7,99 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

[296] Порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с использованием прибора Rigaku Ultima IV (Rigaku, Tokyo, Japan) с медным K-альфа-излучением.

[297] Полученный кристалл характеризовался наличием специфических пиков при двух тета $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$ и $22,5^\circ \pm 0,2^\circ$ градусов на порошковой рентгеновской дифрактограмме.

Пример 37

(4S,5S)-1-{[6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-ил]метил}-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он

А) метил 6-(2,4-дифторфенокси)никотинат

[298] Смесь метил 6-фторникотината (4,31 г), 2,4-дифторфенола (3,80 г), карбоната калия (5,76 г) и MeCN (30 мл) перемешивали в течение 16 часов при 60°C . Смесь разбавляли этилацетатом и водой, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 10% водным раствором карбоната калия и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, пропускали через слой NH-силикагеля и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в названии соединения (7,37 г).

[299] MS: $[M+H]^+$ 266,3.

В) метил (6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метанол

[300] Борогидрид натрия (4,21 г) добавляли при комнатной температуре в суспензию метил 6-(2,4-дифторфенокси)никотината (7,37 г) в THF (60 мл)/MeOH (15 мл), и смесь перемешивали в течение трех часов при 60°C .

[301] Затем добавляли борогидрид натрия (4,21 г) при комнатной температуре, и смесь перемешивали еще в течение трех часов при 60°C . Растворитель отгоняли, и смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, пропускали через слой NH-силикагеля и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в названии соединения (6,59 г).

[302] MS: $[M+H]^+$ 238,3.

С) 5-(бромметил)-2-(2,4-дифторфенокси)пиридин

[303] Трибромид фосфора (2,90 мл) добавляли при 0°C в смесь (6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метанола (6,59 г) и THF (70 мл) и встряхивали в течение 16 часов при комнатной температуре.

[304] Смесь разбавляли этилацетатом, и раствор промывали водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом

натрия. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в названии соединения (7,07 г).

[305] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,72 (2H, s), 7,10-7,20 (2H, m), 7,36-7,50 (2H, m), 7,96 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,3 Hz).

D) (4S,5S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)-5-метилпирролидин-2-он

[306] 1,6 М раствора гексана бутиллития (6,16 мл) добавляли при -78°C в смесь (4S,5S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-метилпирролидин-2-она (2,26 г) и THF (40 мл) и встряхивали в течение 30 минут при 0°C . В смесь добавляли 5-(бромметил)-2-(2,4-дифторфенокси)пиридин (2,96 г), и встряхивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем встряхивали еще 7,5 часов при 50°C . После разбавления этилацетатом и водой смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, пропускали через слой NH-силикагеля и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в названии соединения (2,30 г).

[307] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,2.

E) (4S,5S)-1-{(6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил}-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он

[308] Смесь (4S,5S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-ил)метил)-5-метилпирролидин-2-она (2,29 г) и 2М этанольного раствора хлористого водорода (40 мл) встряхивали в течение одного часа при комнатной температуре.

[309] Смесь концентрировали, затем остаток разбавляли водным раствором гидрокарбоната натрия, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан и этилацетат/метанол) для получения неочищенного продукта. Его растворяли в этилацетате при 80°C , в раствор по каплям добавляли гептан, и полученную суспензию перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре.

[310] осадок собирали с помощью фильтрования и сушили при пониженном давлении при 60°C с получением указанного в названии соединения (1,47 г).

[311] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,04 (^3H , d, J = 6,8 Hz), 2,14 (1H, dd, J = 16,6, 3,0 Hz), 2,52-2,63 (1H, m), 3,44-3,54 (1H, m), 4,04-4,21 (2H, m), 4,59 (1H, d, J = 15,4 Hz),

5,05 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,06-7,19 (2H, m), 7,32-7,48 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,97 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Пример 38

(4S,5S)-1-({6-[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]пиридин-3-ил}метил)-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он

А) метил 6-(2-фтор-4-формилфенокси)никотинат

[312] Смесь метил 6-фторникотината (12,2 г), 3-фтор-4-гидроксибензальдегида (11,0 г), карбоната калия (16,3 г) и NMP (75 мл) перемешивали в течение 16 часов при 90°C в атмосфере азота.

[313] Смесь разбавляли этилацетатом и водой, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 10% водным раствором карбоната калия и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизовали из гексана с получением указанного в названии соединения (17,4 г).

[314] MS: $[M+H]^+$ 276,0.

В) Метил 6-(4-(дифторметил)-2-фторфенокси)никотинат

[315] (Диэтиламино)трифторид серы (11,5 мл) добавляли в раствор метил 6-(2-фтор-4-формилфенокси)никотината (8,00 г) в толуоле (90 мл) при 0°C, и смесь перемешивали в течение одного дня при комнатной температуре. После добавления MeOH (10 мл) для остановки реакции смесь разбавляли 10% водным раствором карбоната калия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, пропускали через слой NH-силикагеля и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в названии соединения (8,14 г).

[316] MS: $[M+H]^+$ 298,0.

С) (6-(4-(дифторметил)-2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метанол

[317] Борогидрид натрия (4,14 г) добавляли в суспензию метил 6-(4-(дифторметил)-2-фторфенокси)никотината (8,14 г) в THF (60 мл)/MeOH (15 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 1 часа при 60°C. При комнатной температуре добавляли борогидрид натрия (4,14 г), и смесь перемешивали еще час при 60°C. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в названии соединения (5,33 г).

[318] MS: $[M+H]^+$ 270,0.

D) 5-(бромметил)-2-(4-(дифторметил)-2-фторфенокси)пиридин

[319] Трибромид фосфора (0,357 мл) добавляли в смесь (6-(4-дифторметил)-2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метанола (920 мг) и THF (10 мл) при 0°C и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После разбавления смеси этилацетатом раствор промывали водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в названии соединения (977 мг).

[320] MS: $[M+H]^+$ 332,0.

E) (4S,5S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((6-(4-(дифторметил)-2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)-5-метилпирролидин-2-он

[321] 1,6 М раствора гексана бутиллития (4,50 мл) добавляли по каплям в смесь (4S,5S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-метилпирролидин-2-она (1,65 г) и THF (24 мл) при -78°C и перемешивали в течение 30 минут при 0°C. В смесь добавляли 5-(бромметил)-2-(4-(дифторметил)-2-фторфенокси)пиридин (2,39 г) и перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Далее перемешивали в течение 22 часов при 50°C и встряхивали в течение 48 часов при 40°C. Смесь разбавляли этилацетатом и водой и после этого экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан), с получением указанного в названии соединения (2,15 г).

[322] MS: $[M+H]^+$ 481,2.

F) (4S,5S)-1-({6-[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]пиридин-3-ил}метил)-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он

[323] Смесь (4S,5S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((6-(4-(дифторметил)-2-фторфенокси)пиридин-3-ил)метил)-5-метилпирролидин-2-она (2,14 г) и 2 М этанольного раствора хлористого водорода (40 мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали, затем остаток разбавляли водным раствором гидрокарбоната натрия. Далее экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором. Далее сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан и этилацетат/метанол), и получали неочищенный продукт (1,61 г). Неочищенный продукт растворяли в теплом этилацетате (5 мл), в раствор по каплям добавляли гептан (8 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 15 минут. Гептан (16 мл) добавляли по каплям в полученную смесь при комнатной температуре, и смесь перемешивали еще 30 минут. Гептан (16 мл) добавляли по каплям в полученную смесь при комнатной температуре, и смесь перемешивали еще 72 часа. Осадок собирали с помощью фильтрования и сушили при пониженном давлении с получением указанного в названии соединения (1,52 г) в виде кристаллов.

[324] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,04 (^3H , d, $J = 6,8$ Hz), 2,15 (1H, dd, $J = 16,6$, 3,4 Hz), 2,52-2,61 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 4,06-4,21 (2H, m), 4,59 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 5,07 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,07 (1H, t, $J = 57,0$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,47 (2H, d, $J = 4,1$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz), 7,99 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

[325] Порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с использованием Rigaku Ultima IV (Rigaku, Tokyo, Japan) с медным K-альфа-излучением.

[326] Полученный кристалл характеризовался наличием специфических пиков при двух тета $5,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$ градусов на порошковой рентгеновской дифрактограмме.

Пример 45

(5S)-1-{[2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-5-метилпирролидин-2-он
А) метил 2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-5-карбоксилат

[327] Смесь метил 2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (5,00 г), 2,4-дифторфенола (2,77 мл), карбоната калия (6,01 г) и MeCN (60 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом и водой, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 10% водным раствором карбоната калия и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, пропускали через слой NH-силикагеля и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из гексана с получением указанного в названии соединения (7,18 г).

[328] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267,0.

В) 2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-5-карбоновая кислота

[329] 2 М водного раствора гидроксида натрия (20,2 мл) добавляли в смесь метил 2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-5-карбоксилата (7,18 г) и THF (80 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (40 мл), а затем нейтрализовывали 1 М соляной

кислоты (40 мл). Полученный осадок собирали и промывали водой с получением указанного в названии соединения (4,98 г).

[330] MS: $[M-H]^+ 250,9$.

С) (2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-5-ил)метанол

[331] Изобутилхлорформат (3,07 мл) и 4-метилморфолин (3,25 мл) добавляли в смесь 2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-5-карбоновой кислоты (4,97 г) и THF (80 мл) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. Борогидрид натрия (1,86 г) и воду (20 мл) добавляли по каплям при 0°C, и смесь перемешивали еще 16 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом и водой, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 10% водным раствором карбоната калия и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в названии соединения (2,93 г).

[332] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,50 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 5,38 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 7,11-7,21 (1H, m), 7,41-7,53 (2H, m), 8,59 (2H, s).

D) 5-(бромметил)-2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин

[333] Трибромид фосфора (1,29 мл) добавляли в смесь (2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-5-ил)метанола (2,93 г) и THF (30 мл) при 0°C и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом, и раствор промывали водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в названии соединения (2,34 г).

[334] MS: $[M+H]^+ 300,9$.

Е) (5S)-1-{[2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-5-метилпирролидин-2-он

[335] 1,6 М раствора гексана бутиллития (2,30 мл) добавляли по каплям в смесь (S)-5-метилпирролидин-2-она (0,364 г) и THF (12 мл) при -78°C и перемешивали в течение 30 минут при 0°C. 5-(бромметил)-2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин (1,11 г) добавляли в смесь и перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом и водным раствором хлорида аммония и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, пропускали через слой силикагеля/NH-силикагеля и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и перекристаллизовывали из

этилацетата/гептана с получением указанного в названии соединения (0,621 г) в виде кристаллов.

[336] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,13 (^3H , d, $J = 6,4$ Hz), 1,44-1,59 (1H, m), 2,06-2,34 (^3H , m), 3,52-3,64 (1H, m), 4,17 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 4,56 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 7,11-7,21 (1H, m), 7,41-7,53 (2H, m), 8,55 (2H, s).

[337] Порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с использованием Rigaku Ultima IV (Rigaku, Tokyo, Japan) с медным K-альфа-излучением.

[338] Полученный кристалл характеризовался наличием специфических пиков при двух тета $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$ и $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$ градусов на порошковой рентгеновской дифрактограмме.

Пример 49

(4S)-3-{[2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-4-метил-1,3-оксазолидин-2-он

А) метил 2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-карбоксилат

[339] Смесь метил 2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (5,00 г), 4-хлор-2-фторфенола (3,08 мл), карбоната калия (6,01 г) и MeCN (60 мл) перемешивали в течение 16 часов в атмосфере азота при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом и водой, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, пропускали через слой NH-силикагеля и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из гексана с получением указанного в названии соединения (7,39 г).

[340] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283,0.

В) 2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-карбоновая кислота

[341] 2 М водного раствора гидроксида натрия (14,4 мл) добавляли в смесь метил 2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-карбоксилата (7,39 г) и THF (50 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли водой (30 мл) и нейтрализовывали 1 М соляной кислоты (29 мл). Полученный осадок собирали с помощью фильтрования и промывали водой с получением указанного в названии соединения (6,35 г).

[342] MS: $[\text{M}-\text{H}]^+$ 266,8.

С) (2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-ил)метанол

[343] Изобутилхлорформат (3,67 мл) и 4-метилморфолин (3,89 мл) добавляли в смесь 2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-карбоновой кислоты (6,33 г) и THF (100 мл)

при 0°C, и смесь перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. Борогидрид натрия (2,23 г) и воду (25 мл) добавляли по каплям при 0°C, и смесь перемешивали еще 16 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом и водой, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, пропускали через слой NH-силикагеля и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан), и полученное твердое вещество промывали ИРЕ с получением указанного в названии соединения (2,80 г).

[344] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,50 (2H, d, $J = 5,3$ Hz), 5,39 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 7,33-7,40 (1H, m), 7,42-7,51 (1H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 10,5, 2,3$ Hz), 8,59 (2H, s).

D) 5-(бромметил)-2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин

[345] Трибромид фосфор (1,15 мл) добавляли в смесь (2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-ил)метанола (2,80 г) и THF (25 мл) при 0°C и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом, и раствор промывали водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над сульфатом натрия. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизовали из гексана с получением указанного в названии соединения (2,22 г).

[346] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,9.

E) (4S)-3-{[2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-4-метил-1,3-оксазолидин-2-он

[347] 1,6 М раствора гексана бутиллития (0,637 мл) добавляли в смесь (S)-4-метилоксазолидин-2-она (0,103 г) и THF (8 мл) при -78°C и перемешивали в течение 30 минут при 0°C. 5-(бромметил)-2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин (0,323 г) добавляли в смесь и перемешивали в течение 60 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом и водой и после этого экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и перекристаллизовывали из этилацетата/гептана с получением указанного в названии соединения (0,233 г) в виде кристаллов.

[348] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (^3H , d, $J = 6,0$ Hz), 3,77-3,87 (2H, m), 4,27 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 4,35-4,50 (2H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 7,43-7,51 (1H, m), 7,66 (1H, dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz), 8,63 (2H, s).

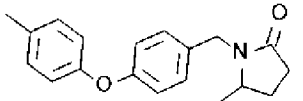
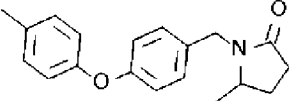
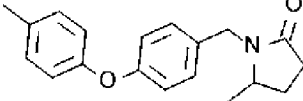
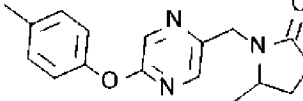
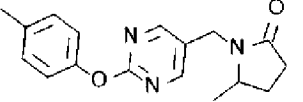
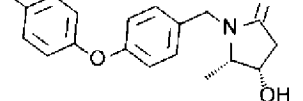
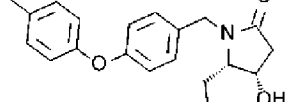
[349] Порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с использованием

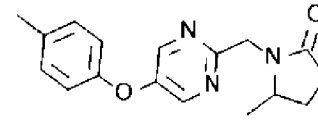
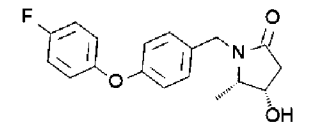
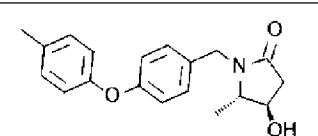
Rigaku Ultima IV (Rigaku, Tokyo, Japan) с медным K-альфа-излучением.

[350] Полученный кристалл характеризовался наличием специфических пиков при двух тета $5,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $24,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ градусов на порошковой рентгеновской дифрактограмме.

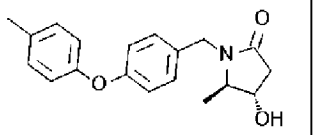
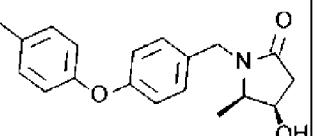
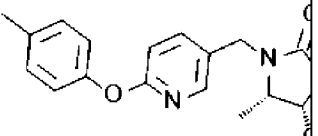
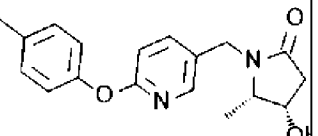
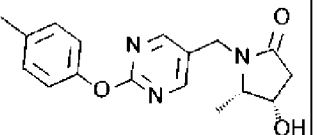
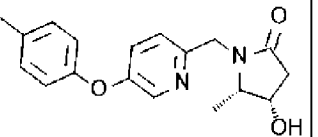
[351] В следующих таблицах показаны иллюстративные соединения. В таблицах MS означает измеренное значение. Соединения примеров 1-12, 14-16, 18-36, 39-44, 46-48 и 50 получали согласно способам в приведенных выше примерах или эквивалентным им способам.

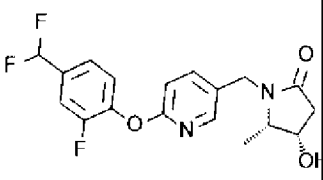
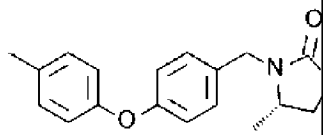
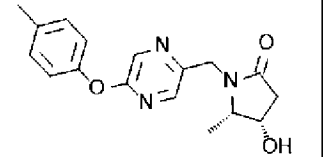
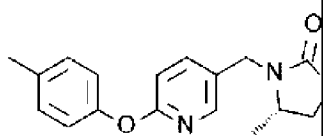
[Таблица 1-1]

При мер	Название IUPAC	Структура	Добав ка	MS
1	5-метил-1-{{4-(4-метилфенокси)фенил}метил}пирролидин-2-он			296,3
2	5-метил-1-{{4-(4-метилфенокси)фенил}метил}пирролидин-2-он (оптический изомер)			296,2
3	5-метил-1-{{4-(4-метилфенокси)фенил}метил}пирролидин-2-он (оптический изомер)			296,2
4	5-метил-1-{{5-(4-метилфенокси)пирразин-2-ил}метил}пирролидин-2-он			298,2
5	5-метил-1-{{2-(4-метилфенокси)пиримидин-5-ил}метил}пирролидин-2-он			298,2
6	(4S,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-{{4-(4-метилфенокси)фенил}метил}пирролидин-2-он			312,2
7	(4S,5S)-5-этил-4-гидрокси-1-{{4-(4-метилфенокси)фенил}метил}пирролидин-2-он			326,2

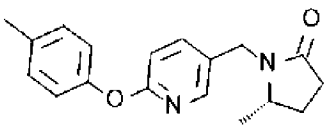
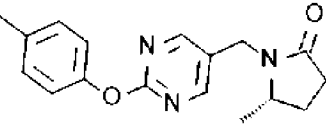
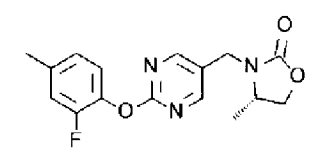
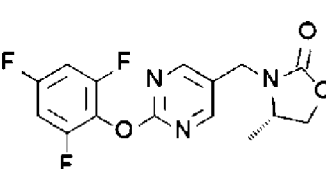
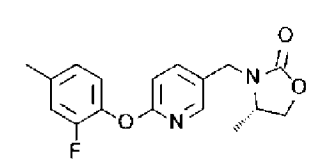
8	5-метил-1-{{[5-(4-метилфенокси)пиримидин-2-ил]метил} пирролидин-2-он		298,1
9	(4S,5S)-1-{{[4-(4-фторфенокси)фенил]метил}-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он		316,1
10	(4R,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-{{[4-(4-метилфенокси)фенил]метил} пирролидин-2-он		312,2

[Таблица 1-2]

Пример	Название IUPAC	Структура	Добавка	MS
11	(4S,5R)-4-гидрокси-5-метил-1-{{[4-(4-метилфенокси)фенил]метил} пирролидин-2-он			312,2
12	(4S,5R)-4-гидрокси-5-метил-1-{{[4-(4-метилфенокси)фенил]метил} пирролидин-2-он			312,2
13	(4S,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-{{[6-(4-метилфенокси)пиридин-3-ил]метил} пирролидин-2-он			313,2
14	(4S,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-{{[6-(4-метилфенокси)пиридин-3-ил]метил} пирролидин-2-он			313,2
15	(4S,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-{{[2-(4-метилфенокси)пиримидин-5-ил]метил} пирролидин-2-он			314,2
16	(4S,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-{{[5-(4-метилфенокси)пиридин-2-ил]метил} пирролидин-2-он			313,2

17	(4S,5S)-1-({6-[4-дифторметил)-2-фторфенокси]пиридин-3-ил}метил)-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он		367,1
18	(4S)-4-метил-3-{[4-(4-метилфенокси)фенил]метил}-1,3-оксазолидин-2-он		298,2
19	(4S,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-{[5-(4-метилфенокси)пиразин-2-ил]метил}пирролидин-2-он		314,2
20	(4S)-4-метил-3-{[6-(4-метилфенокси)пиридин-3-ил]метил}-1,3-оксазолидин-2-он		299,2

[Таблица 1-3]

Пример	Название IUPAC	Структура	Добавка	MS
21	(5S)-5-метил-1-{[6-(4-метилфенокси)пиридин-3-ил]метил}пирролидин-2-он			297,2
22	(5S)-5-метил-1-{[2-(4-метилфенокси)пиримидин-5-ил]метил}пирролидин-2-он			298,2
23	(4S)-3-{[2-(2-фтор-4-метилфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-4-метил-1,3-оксазолидин-2-он			318,2
24	(4S)-4-метил-3-{[2-(2,4,6-трифторфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-1,3-оксазолидин-2-он			340,1
25	(4S)-3-{[6-(2-фтор-4-метилфенокси)пиридин-3-ил]метил}-4-метил-1,3-оксазолидин-2-он			317,2

26	(4S,5S)-1-{[6-(2-фтор-4-метилфенокси)пиридин-3-ил]метил}-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он			331,2
27	(4S,5S)-4-гидрокси-5-метил-1-{[6-(2,4,6-трифторфенокси)пиридин-3-ил]метил} пирролидин-2-он			353,1
28	(4S)-4-метил-3-{[6-(2,4,6-трифторфенокси)пиридин-3-ил]метил}-1,3-оксазолидин-2-он			339,2
29	1-{[6-(4-метилфенокси)пиридин-3-ил]метил}-5-(трифторметил)пирролидин-2-он			351,2
30	(4S)-4- метил-3-{[2-(4-метилфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-1,3-оксазолидин-2-он			300,2

[Таблица 1-4]

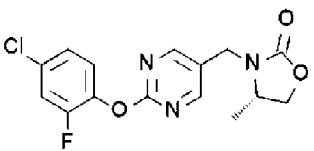
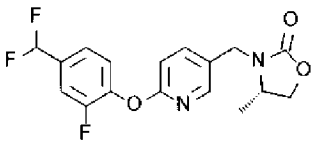
Пример	Название IUPAC	Структура	Добавка	MS
31	(4S,5S)-1-{[6-(2,6-дифтор-4-метилфенокси)пиридин-3-ил]метил}-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он			349,2
32	(4S)-3-{[2-(2,6-дифтор-4-метилфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-4-метил-1,3-оксазолидин-2-он			336,2
33	(5S)-5-метил-1-{[6-(2,4,6-трифторфенокси)пиридин-3-ил]метил} имидазолидин-2-он			338,1

34	(4R,5S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-метил-1-{[6-(2,4,6-трифторфенокси)пиридин-3-ил]метил}пирролидин-2-он			389,1
35	(5S)-1-{[6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-ил]метил}-5-метилимидазолидин-2-он			320,2
36	(4R,5S)-1-{[6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-ил]метил}-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он			371,1
37	(4S,5S)-1-{[6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-ил]метил}-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он			335,2
38	(4S,5S)-1-({6-[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]пиридин-3-ил}метил)-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он			367,1
39	4-(фторметил)-3-{[6-(2-фтор-4-метилфенокси)пиридин-3-ил]метил}-1,3-оксазолидин-2-он			335,1
40	4-(дифторметил)-3-{[6-(2-фтор-4-метилфенокси)пиридин-3-ил]метил}-1,3-оксазолидин-2-он			353,1

[Таблица 1-5]

Пример	Название IUPAC	Структура	Добавка	MS
--------	----------------	-----------	---------	----

41	(4S,5S)-1-({6-[2-фтор-4-(трифторметил)фенокси]пиридин-3-ил}метил)-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он			385,1
42	(5S)-1-({2-[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]пиримидин-5-ил}метил)-5-метилпирролидин-2-он			352,2
43	(4S,5S)-1-{{6-[4-хлор-2-фторфенокси]пиридин-3-ил}метил}-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он			351,1
44	(5S)-1-{{2-[2-фтор-4-метилфенокси]пиримидин-5-ил}метил}-5-метилпирролидин-2-он			316,1
45	(5S)-1-{{2-[2,4-дифторфенокси]пиримидин-5-ил}метил}-5-метилпирролидин-2-он			320,1
46	(5S)-1-{{2-[4-хлор-2-фторфенокси]пиримидин-5-ил}метил}-5-метилпирролидин-2-он			336,1
47	(5S)-1-([6-[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]пиридин-3-ил}метил)-5-метилпирролидин-2-он			351,1
48	(5S)-1-{{6-[2,4-дифторфенокси]пиридин-3-ил}метил}-5-метилпирролидин-2-он			319,1

49	(4S)-3-{[2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-4-метил-1,3-оксазолидин-2-он		338,1
50	(4S)-3-({6-[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]пиридин-3-ил}метил)-4-метил-1,3-оксазолидин-2-он		353,1

Экспериментальный Пример 1: анализ притока NR2B Ca^{2+}

[352] Для подтверждения, что соединения согласно настоящему раскрытию оказывают антагонистическое действие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, клетки почек эмбриона человека, экспрессирующие рецептор NMDA, состоящий из четырех субъединиц, включая две группы гетеродимеров NR1 и NR2B, в частности, клетки HEK 293, экспрессирующие субъединицу типа 1 глутаматного ионотропного рецептора NMDA человека (GRIN1) и субъединицу типа 2B глутаматного ионотропного рецептора NMDA человека (GRIN2B), использовали для измерения эффекта подавления активации этого рецептора.

[353] Клетки HEK 293, которые экспрессируют GRIN1 и GRIN2B, приобрели в ChanTest (стабильно реплицирующаяся клеточная линия, экспрессирующая рецептор NMDA (NR1/NR2B) человека (HEK 293), номер по каталогу CT6121).

[354] Внутриклеточный приток ионов кальция (Ca^{2+}), вызванный связыванием глицина и глутаминовой кислоты, соответственно, с NR1 и NR2B, использовали в качестве индекса активации рецептора NMDA.

[355] Клетки HEK 293, экспрессирующие GRIN1 и GRIN2B, культивировали в колбах для клеточных культур в инкубаторе (37°C , в 5% CO_2) с использованием среды DMEM/F-12 (Cosmo Bio, 10-092-CM) с добавлением 10% FBS (эмбриональной бычьей сыворотки, AusGene), 100 единиц/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 500 мкг/мл неомидина, 100 мкг/мл зеоцина (зарегистрированная торговая марка Invitrogen) и 5 мкг/мл бластицидина.

[356] За день до анализа клетки отделяли от колбы путем трипсинизации, суспендировали в среде для посева (DMEM (Invitrogen, 31053) с добавлением 10% FBS, 100 единиц/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина) до 8×10^5 клеток/мл, высевали по 25 мкл на лунку в 384-луночном планшете (Falcon, 356663) до 20000 клеток/лунку и культивировали в течение ночи с использованием инкубатора. В день анализа тетрациклин (Wako Pure Chemical, 209-16561) разбавляли средой для посева в

концентрации 2 мкг/мл и добавляли по 25 мкл/лунку в планшет, в который высевали клетки и культивировали 2 часа в инкубаторе. Затем среду удаляли и промывали буфером для анализа (137 mM NaCl, 4 mM KCl, 1,8 mM CaCl₂, 10 mM HEPES (pH 7,2), 10 mM глюкозы, 0,1% BSA) по 50 мкл/лунку. Затем добавляли загрузочный буфер (буфер, в котором в буфер для анализа добавляли 2,5 мкМ Fluo-4 AM, 2 мМ амаранта и 1 мМ тартразина) по 25 мкл/лунку и инкубировали в инкубаторе в течение 30 минут и в течение 15 минут при комнатной температуре. Растворы, в которых иллюстративные соединения разводили вышеупомянутым буфером для анализа до концентрации 30 мкМ (конечная концентрация 10 мкМ), добавляли по 25 мкл/лунку и оставляли на 15 минут при комнатной температуре. Используя FDSS7000EX/μCELL (Hamamatsu Photonics), буфер для анализа, содержащий 30 мкМ глутаминовой кислоты и 30 мкМ глицина, добавляли по 25 мкл/лунку, и каждые 3 секунды в течение 5 минут измеряли сигнал флуоресценции с длиной волны возбуждения 480 нм и длиной волны излучения 540 нм. Ингибирующую активность рассчитывали как относительное значение активности (уровень ингибирования), где относительно интегрированного значения значений флуоресценции каждой лунки, интегрированное значение значений флуоресценции лунки, в которую вносили буфер для анализа без глутаминовой кислоты и глицина, определяли как 100% ингибирование. Результаты представлены в таблице 2.

[Таблица 2]

Пример	% inhibited (10 μM)	Пример	% inhibited (10 μM)
1	99	26	97
2	98	27	97
3	99	28	96
4	93	29	93
5	91	30	90
6	97	31	97
7	98	32	92
8	53	33	97
9	96	34	97
10	94	35	96
11	91	36	97
12	93	37	97
13	97	38	95
14	96	39	92

Пример	% inhibited (10 μ M)	Пример	% inhibited (10 μ M)
15	90	40	95
16	95	41	95
18	98	42	97
19	82	43	98
20	97	44	97
21	98	45	96
22	95	46	97
23	94	47	99
24	93	48	98
25	96	49	97
		50	98

[357] Как указано в Таблице 2 выше, соединения согласно настоящему изобретению подавляли приток внутриклеточных ионов кальция (Ca^{2+}) в рецепторе NMDA, содержащем субъединицу NR2B. То есть было подтверждено, что соединения согласно настоящему изобретению оказывают антагонистическое действие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B.

Экспериментальный Пример 2: Тест связывания [^3H]МК-801 in vivo

[358] Чтобы подтвердить, что соединения согласно настоящему изобретению оказывают функциональное антагонистическое действие на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B, in vivo, был проведен тест связывания с использованием меченной тритием формы МК-801 ((5R,10S)-5-метил-10,11-дигидро-5H-5,10-эпиминодibenzo[a,d][7]аннулен) ([^3H]МК-801), который представляет собой соединение, способное связываться с сайтом открытия рецептора NMDA.

[359] Иллюстративное соединение (3 мг/кг/2 мл, 0,5% МС воды) или носитель (0,5% МС воды, 2 мл) вводили перорально (p.o.) крысам Sprague Dawley (масса тела 180-260 г). Через определенное время (примерно время до достижения максимальной концентрации в крови) внутривенно вводили [^3H]МК-801 (20 мКи/кг/мл, Muromachi Kikai). Через 10 минут крыс умерщвляли путем обезглавливания, проводили трепанацию черепа и собирали гиппокамп. Собранный гиппокамп гомогенизировали в 30 объемах (30 мл на 1 г ткани) охлажденного льдом 20 мМ HEPES (pH 7,5, Hampton Research) с использованием гомогенизатора (T10 basic Ultra-Turrax) в течение 10 с. Затем 600 мкл гомогената сразу фильтровали через стеклянный фильтр GF/B Whatman (GE Health Care), который предварительно пропитывали 0,5% полиэтиленимином (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) и устанавливали на коллекторную систему фильтрации (Millipore)

путем отсасывания. Фильтр промывали четыре раза охлажденным льдом физиологическим раствором (5 мл, Otsuka Pharmaceutical), помещали в сцинтилляционный флакон, затем туда добавляли 10 мл жидкого сцинтиллятора А (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) и подсчитывали остаточную радиоактивность с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика (ALOKA LSC-6100).

[360] Отдельно аналогичным образом подсчитывали остаточную радиоактивность в 100 мкл гомогената перед фильтрацией. Значение [остаточной радиоактивности в фильтре/остаточной радиоактивности в 100 мкл гомогената] рассчитывали как скорость связывания [^3H]МК-801 с рецептором NMDA, экспрессирующимся в каждой отдельной ткани гиппокампа. Затем скорость связывания [^3H]МК-801 в контрольной группе, получавшей носитель, принимали за 100%, а скорость связывания [^3H]МК-801 в группе, которой подкожно вводили избыточное количество малеата МК-801 (2 мг/кг/2 мл, 0,5% МС воды) принимали за 0%. Разницу между процентным значением скорости связывания [^3H]МК-801 в группе, которой перорально вводили иллюстративное соединение, и процентным значением в контрольной группе, получавшей носитель (100%), анализировали как скорость ингибирования связывания [^3H]МК-801 иллюстративным соединением. Результаты представлены в таблице 3.

[Таблица 3]

Пример №	Скорость ингибирования (3 мг/кг, р.о.)
38	22%
45	13%
49	19%

[361] Как показано в вышеупомянутой Таблице 3, соединения согласно настоящему изобретению ингибируют связывание [^3H]МК-801, которое представляет собой соединение, способное связываться с сайтом открытия рецептора NMDA, содержащего субъединицу NR2B. То есть было подтверждено, что соединения согласно настоящему изобретению обладают функциональным антагонистическим действием на рецептор NMDA, содержащий субъединицу NR2B in vivo.

Пример 1 Лекарственной формы (Получение капсулы)

- 1) Соединение примера 1 30 мг
 - 2) Мелкий порошок целлюлозы 10 мг
 - 3) Лактоза 19 мг
 - 4) Стеарат магния 1 мг
- Всего 60 мг

[362] 1), 2), 3) и 4) смешивают и заполняют в желатиновую капсулу.

Пример 2 Лекарственной формы (Получение таблетки)

1) Соединение примера 1 30 г

2) Лактоза 50 г

3) Кукурузный крахмал 15 г

4) Карбоксиметилцеллюлоза кльция 44 г

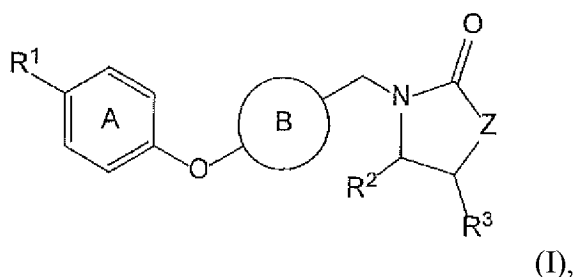
5) Стеарат магния 1 г

1000 таблеток Всего 140 г

[363] Все компоненты 1), 2) и 3) и 30 г 4) смешивали с водой, сушили в вакууме и просеивали. 14 г 4) и 1 г 5) смешивали с просеянным порошком, и смесь штамповали на таблетировочной машине. Таким образом получали 1000 таблеток, содержащих 30 мг соединения примера 1 на таблетку.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его соль, где:

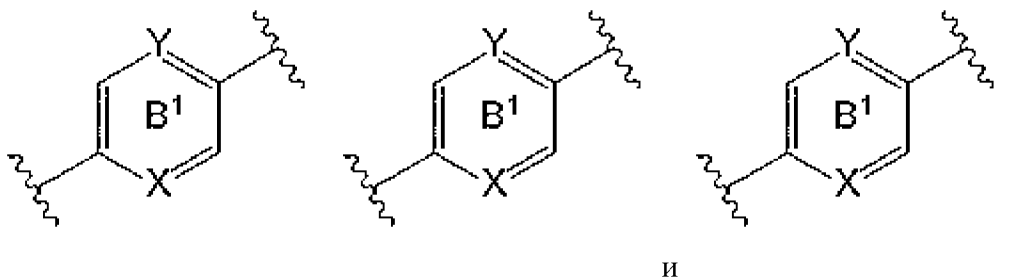
R^1 выбирают из галогенов и C_{1-3} алкильных групп, необязательно замещенных по меньшей мере одним атомом фтора;

R^2 выбирают из C_{1-3} алкильных групп, необязательно замещенных по меньшей мере одним атомом фтора;

R^3 выбирают из водорода и гидроксигрупп;

кольцо А выбирают из необязательно замещенных бензольных групп;

кольцо В выбирают из групп со следующими формулами:



где:

каждый из X и Y независимо выбирают из углерода и азота;

кольцо B^1 выбирают из необязательно замещенных бензольных групп, необязательно замещенных пиридиновых групп и необязательно замещенных пиазиновых групп;

кольцо B^2 выбирают из необязательно замещенных пиримидиновых групп; а

кольцо B^3 выбирают из необязательно замещенных пиримидиновых групп; а

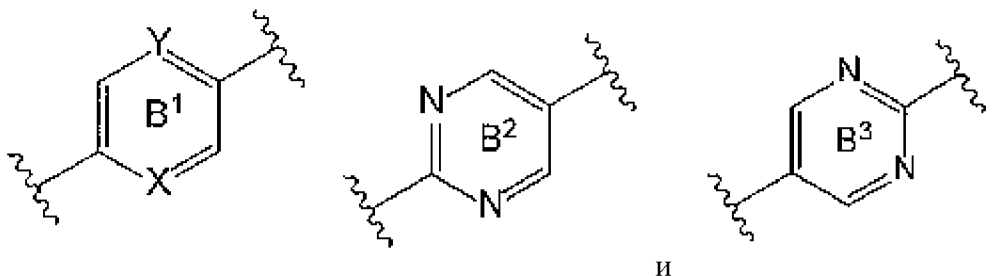
Z выбирают из CH_2 , CF_2 , O и NH.

2. Соединение по п. 1 или его соль, где:

R^1 выбирают из галогенов и C_{1-3} алкильных групп, необязательно замещенных одним-тремя атомами фтора;

R^2 выбирают из C_{1-3} алкильных групп, необязательно замещенных одним-тремя атомами фтора;

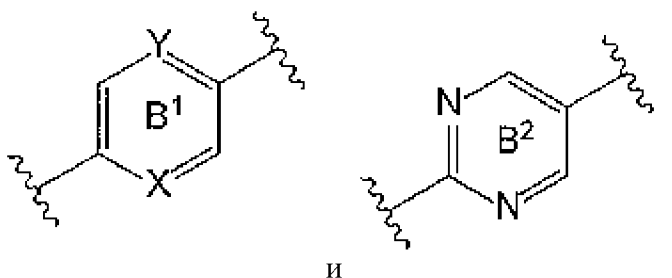
R^3 выбирают из водорода и гидроксильных групп;
 кольцо А выбирают из бензольных групп, необязательно замещенных одним-четырьмя атомами галогенов;
 кольцо В выбирают из групп со следующими формулами:



где
 каждый из X и Y независимо выбирают из углерода и азота;
 кольцо B^1 выбирают из незамещенной бензольной группы, незамещенных пиридиновых групп и незамещенной пиазиновой группы;
 кольцо B^2 представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; и
 кольцо B^3 представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; а
 Z выбирают из CH_2 , CF_2 , O и NH.

3. Соединение по п. 1 или его соль, где:

R^1 выбирают из галогенов и C_{1-3} алкильных групп, необязательно замещенных одним или двумя атомами фтора;
 R^2 выбирают из незамещенных C_{1-3} алкильных групп;
 R^3 выбирают из водорода и гидроксильных групп;
 кольцо А выбирают из бензольных групп, необязательно замещенных одним или двумя атомами галогенов;
 кольцо В выбирают из групп со следующими формулами:



где:

одним из X и Y является углерод, а другим является азот;
 кольцо B^1 выбирают из незамещенных пиридиновых групп; а
 кольцо B^2 представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; а
 Z представляет собой CH_2 или O.

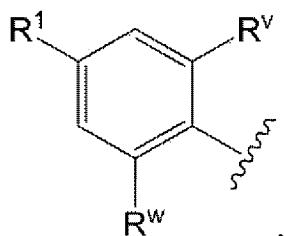
4. Соединение по п. 1 или его соль, где:

R^1 выбирают из галогенов и C_{1-3} алкильных групп, необязательно замещенных одним или двумя атомами фтора;

R^2 выбирают из незамещенных C_{1-3} алкильных групп;

R^3 выбирают из водорода и гидроксильных групп;

кольцо А выбирают из групп формулы:

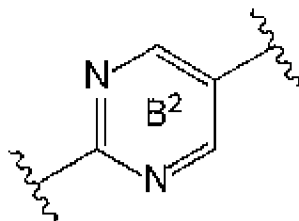
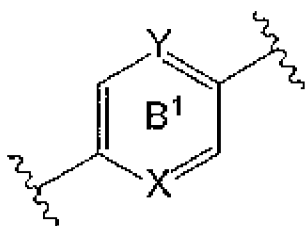


где:

R^v выбирают из галогенов; а

R^w выбирают из водорода и галогенов;

кольцо В выбирают из групп со следующими формулами:



и

где:

одним из X и Y является углерод, а другим является азот;

кольцо B^1 выбирают из незамещенных пиридиновых групп; а

кольцо B^2 представляет собой незамещенную пиримидиновую группу; а

Z представляет собой CH_2 или O.

5. Соединение, которое представляет собой (4S,5S)-1-({6-[4-(дифторметил)-2-фторфенокси]пиридин-3-ил}метил)-4-гидрокси-5-метилпирролидин-2-он или его соль.

6. Соединение, которое представляет собой (5S)-1-{[2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-5-метилпирролидин-2-он или его соль.

7. Соединение, которое представляет собой (4S)-3-{[2-(4-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-ил]метил}-4-метил-1,3-оксазолидин-2-он или его соль.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений по п. 1 и их солей.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой по меньшей мере одно соединение является антагонистом рецептора NMDA, содержащего субъединицу NR2B.

10. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой по меньшей мере одно соединение является профилактическим или терапевтическим средством при депрессии, биполярном расстройстве, мигрени, боли или периферических симптомах деменции.

11. Соединение по п. 1 или его соль для использования с целью профилактики или лечения депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или периферических симптомов деменции.

12. Способ противодействия рецептору NMDA, содержащему субъединицу NR2B, у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему эффективной дозы по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по п. 1 и их солей.

13. Способ профилактики или лечения депрессии, биполярного расстройства, мигрени, боли или периферических симптомов деменции у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему эффективной дозы по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по п. 1 и их солей.

14. Использование по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений по п. 1 и их солей для изготовления профилактического или терапевтического средства при депрессии, биполярном расстройстве, мигрени, боли или периферических симптомах деменции.