

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042766**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.03.23**

(21) Номер заявки  
**202191014**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.10.16**

(51) Int. Cl. **C07D 405/10** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)

---

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ПИРАЗИН-2-ИЛМЕТИЛ-МОРФОЛИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

---

(31) **18200943.1**

(32) **2018.10.17**

(33) **EP**

(43) **2021.11.09**

(86) **PCT/EP2019/078027**

(87) **WO 2020/079039 2020.04.23**

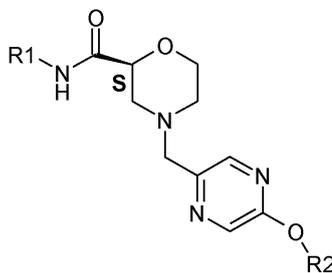
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:  
**Джованнини Риккардо, Чечи  
Анджело, Дорнер-Циоссек Корнелия,  
Пфау Роланд, Виденмайер Дитер (DE)**

(74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) WO-A1-2015130905  
WO-A2-2010088408  
WO-A1-2014060398  
WO-A1-03010159  
CHAFFEY H. ET AL.: "NMDA receptor subtypes: Structure, function and therapeutics", Current anaesthesia and critical care, churchill livingstone, London, GB, vol. 19, no. 4, 1 August 2008 (2008-08-01), pages 183-201, XP023781052, ISSN: 0953-7112, DOI:10.1016/J.CACC.2008.05.004 [retrieved on 2008-06-26], compounds in figure 5

(57) Изобретение относится к новым 4-пирозин-2-илметил-морфолинам общей формулы А



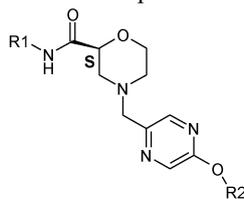
A,

способам их приготовления, фармацевтическим композициям, которые их содержат, и их применению в терапии, в особенности для лечения или предотвращения состояний, имеющих ассоциацию с NR2B отрицательными аллостерическими модулирующими свойствами.

**042766 B1**

**042766 B1**

Настоящее изобретение относится к новым 4-пиазин-2-илметил-морфолинам общей формулы А



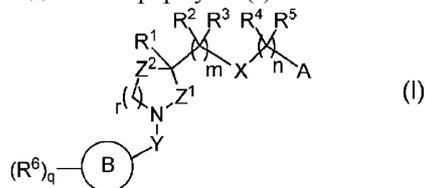
А.

способам их приготовления, фармацевтическим композициям, которые их содержат, и их применению в терапии, в особенности для лечения или предотвращения состояний, имеющих ассоциацию с NR2B отрицательными аллостерическими модулирующими свойствами.

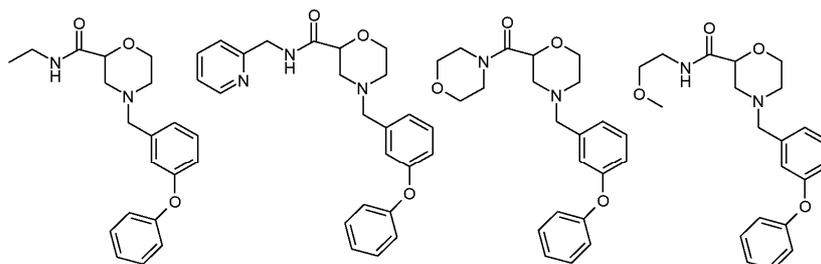
Соединения согласно изобретению в соответствии с общей формулой А проявляют NR2B отрицательные аллостерические модулирующие свойства.

В обширных исследованиях за последние двадцать лет было показано, что рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) играют важную роль при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, дискинезии, ударе, заболевании двигательных нейронов, психозе, эпилепсии, тревоге, шизофрении и боли. За последние годы было показано, что неселективный антагонист рецептора NMDA кетамин (рацемический, а также S энантиомер), лекарственное средство, применяемое главным образом для начала и поддержания анестезии, проявляет клиническую эффективность для лечения большого депрессивного расстройства (MDD) в субанестезирующих дозах (Murgough и др. 2013, *Am J Psychiatry*. 170: 1134; Singh и др. 2016, *Biol Psychiatry*. 80: 424). Более точно, кетамин проявляет быстрое начало эффективности, которая продолжается несколько дней в пациентов с MDD, которые недостаточно отвечают на стандартную лекарственную терапию (Berman и др. 2000. *Biol Psychiatry* 47:351, Serafini и др. 2014. *Curr. Neuropharmacol*. 12:444). Тем не менее, неселективные антагонисты NMDA рецептора имеют много нежелательных эффектов, которые ограничивают их применение. В частности, диссоциативные и психогенные побочные эффекты являются значительными для неселективных антагонистов NMDA рецептора, таких как кетамин (Krystal и др. 1994. *Arch. Gen. Psychiatry* 51:199). В начале 1990-х, было обнаружено существование различных подтипов NMDA рецепторов, которые содержат различные NR2(A-D) субъединицы (Paoletti и др., 2013 *Nat Rev. Neurosci* 14:383). В последнее время, повышенный интерес вызвали селективные отрицательные аллостерические модуляторы NMDA рецепторов NR2B подтипа (NR2B NAM) и был показан их потенциал для широкого диапазона клинических показаний, таких как внимание, эмоции, настроение и боль, а также их вовлечение в различные нарушения у людей (Mony и др., 2009. *Br. J. Pharmacol*. 157:1301; Chaffey и др., *Current Anaesthesia & Critical Care* 19, 183). В частности, NR2B NAM также продемонстрировали эффективность антидепрессантов на ранней стадии клинических исследований (Preskorn и др. 2008. *J Clin Psychopharmacol* 70:58). В доклинических исследованиях с применением NR2B NAM, а также различных штаммов трансгенных мышей, было показано, что NR2B содержащие NMDA-рецепторы опосредуют положительный эффект кетамина, например, в тесте принудительного плавания (Miller и др. 2014 *eLife* 3:e03581; Kiselycznyk и др. 2015, *Behav Brain Res*, 287:89). Более того, селективные NR2B NAM имеют преимущества по сравнению с неселективными антагонистами NMDA рецепторов, такими как кетамин, вследствие значительно ослабленных диссоциативных и психотомиметических побочных эффектов (Jimenez-Sanchez и др. 2014. *Neuropsychopharmacology* 39:2673). До настоящего времени NR2B NAM были описаны как имеющие недостатки по отношению к их рецепторной фармакологии и/или к другим свойствам лекарственных средств, что имеют ограниченное потенциальное применение для лекарственной терапии у людей (Taylor, и др., 2006, *Clin Pharmacokinet*. 45: 989; Addy и др. 2009 *J of Clinical Pharmacology* 49:856)).

В WO2015/130905 описаны соединения формулы (I)



которые представляют собой ингибиторы Nav1.6, пригодные для лечения рассеянного склероза, полиневрита, множественного неврита, бокового амиотрофического склероза, болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона. В WO2015/130905 описаны специфические примеры 100, 105, 106 и 107, в которых кольцо В соответствует мета-дизамещенному фенильному кольцу.



Пример 100

Пример 105

Пример 106

Пример 107

В WO2015/130905 описаны специфические примеры 100, 105, 106 и 107, которые являются слабыми Nav1.6 ингибиторами (Nav 1.6 блокада для примеров 100, 105 и 107 при 1-5 мкМ, и Nav 1.6 блокада для примера 106 при >5 мкМ).

Соединения согласно настоящему изобретению в общем случае подпадают под формулу (I) из заявки WO2015/130905. Соединения согласно настоящему изобретению структурно отличаются от примеров 100, 105, 106 и 107, подробно описанных в WO2015/130905, тем, что они содержат пара-дизамещенную пирозинильную субструктуру вместо мета-дизамещенного фенильного кольца.

Структурные отличия неожиданно приводят к эффективным NR2B отрицательным аллостерическим модуляторам (см. табл. 1), в то время как специфические примеры 100, 105, 106 и 107 из WO2015/130905 не проявляют какой-либо активности на NR1-NR2B ионный канал (см. табл. 2). Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют Nav 1.6 при концентрациях, при которых специфические примеры 100 и 105 из WO2015/130905 ингибируют Nav 1.6 (5 мкМ; см. табл. 3 и 4).

Более того, соединения согласно настоящему изобретению проявляют хорошую мембранную проницаемость и отсутствие эффлюкса *in vitro* (см. табл. 5 относительно MDCK анализа MDR1 (P-gp)). Следовательно, полагают, что соединения согласно настоящему изобретению проявляют благоприятное проникновение в головной мозг, что необходимо для эффективных лекарственных средств для лечения заболеваний ЦНС. MDCK анализы обеспечивают информацию относительно возможности соединения проникать через гематоэнцефалический барьер. Измерения проницаемости через поляризованные, конфлюэнтные монослои MDCK-MDR1 клеток, растущих на проницаемых фильтровальных подложках, использовали в качестве модели абсорбции *in vitro*: измеряли коэффициенты кажущейся проницаемости (PE) соединений через монослои MDCK-MDR1 клеток (pH 7,4, 37°C) в направлении транспорта с апикальной в базальную (AB) и с базальной в апикальную (BA). AB проницаемость (PEAB) представляет собой абсорбцию лекарственного средства из крови в головной мозг, а BA проницаемость (PEBA) - эффлюкс лекарственного средства из головного мозга обратно в кровь посредством обоих механизмов, пассивной проницаемости, а также механизмов активного транспорта, опосредуемых эффлюксом и транспортерами захвата, которые экспрессируются на MDCK-MDR1 клетках, главным образом с помощью сверхэкспрессируемого MDR1 человека. Идентичные или сходные проницаемости в обоих направлениях транспорта указывают на пассивную проницаемость (PEBA/PEAB  $\leq 1$ ), векториальная проницаемость указывает на дополнительные механизмы активного транспорта. Более высокое PEBA по сравнению с PEAB (PEBA/PEAB >5) указывает на вовлечение активного эффлюкса, опосредуемого MDR1, который может отрицательно влиять для достижение достаточной экспозиции в головном мозге. Таким образом, этот анализ обеспечивает ценную поддержку для отбора соединений, пригодных для дальнейших тестирований *in vivo*. Высокая проницаемость, не ограниченная эффлюксом, через гематоэнцефалический барьер, представляет собой благоприятную характеристику для соединений, которые предполагают использовать в качестве лекарственных средств, главным образом действующих в ЦНС.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению являются метаболически стабильными в микросомах печени человека (см. табл. 6, метаболическая стабильность). Таким образом, предполагают, что соединения согласно настоящему изобретению имеют благоприятный клиренс *in vivo* и, следовательно, желательную продолжительность действия у людей.

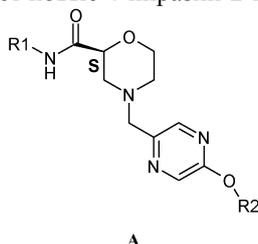
Стабильность в микросомах печени человека относится к чувствительности соединений к биопревращению в контексте отбора и/или создания лекарственных средств с благоприятными фармакокинетическими свойствами. Первичным сайтом метаболизма для многих лекарственных средств является печень. Микросомы печени человека содержат цитохром P450 (CYP), и, таким образом, являются модельной системой для исследования метаболизма лекарственного средства *in vitro*. Увеличенная стабильность в микросомах печени человека связана с несколькими преимуществами, включая увеличенную биодоступность и достаточный период полувыведения, что может предоставлять более низкое и менее частое дозирование для пациентов. Таким образом, увеличенная стабильность в микросомах печени человека является благоприятной характеристикой для соединений, которые предполагается использовать для лекарственных средств.

Следовательно, соединения согласно настоящему изобретению будут более конкурентоспособными

для применения у людей.

Таким образом, установленной технической задачей является обеспечение эффективных и селективных NR2B отрицательных аллостерических модуляторов.

Настоящее изобретение обеспечивает новые 4-пиазин-2-илметил-морфолины формулы А

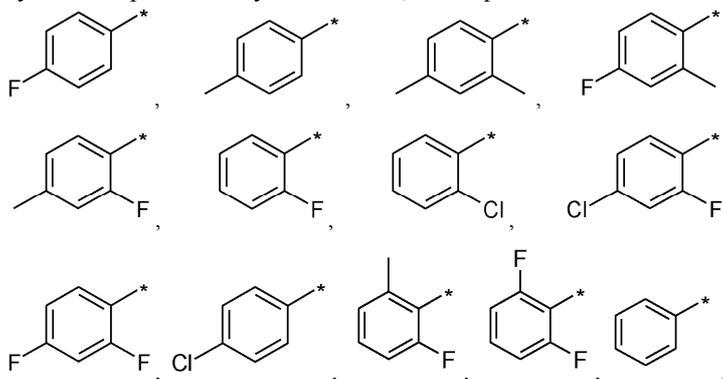


в которой R<sup>1</sup> представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, циклобутил;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил, который необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, включающей фтор, хлор, метил, этил, циклопропил; или его соль, в особенности его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, в общей формуле А, R<sup>2</sup> имеет такое же значение, как определено в любом из предшествующих вариантов осуществления, и R<sup>1</sup> представляет собой метил, этил.

В другом варианте осуществления, в общей формуле А, R<sup>1</sup> имеет такое же значение, как определено в любом из предшествующих вариантов осуществления, и R<sup>2</sup> представляет собой



Настоящее изобретение обеспечивает новые 4-пиазин-2-илметил-морфолины общей формулы А, которые неожиданно являются эффективными и селективными отрицательными аллостерическими модуляторами NR2B.

Другой аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой А в качестве эффективных и селективных NR2B отрицательных аллостерических модуляторов, имеющих высокую мембранную проницаемость и не имеющих эффлюкса *in vitro*.

Другой аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой А в качестве эффективных и селективных NR2B отрицательных аллостерических модуляторов, имеющих высокую метаболическую стабильность в микросомах печени человека.

Другой аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой А в качестве эффективных и селективных NR2B отрицательных аллостерических модуляторов, имеющих высокую мембранную проницаемость, не имеющих эффлюкса *in vitro*, и имеющих высокую метаболическую стабильность в микросомах печени человека.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение в соответствии с формулой А необязательно совместно с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Дальнейший аспект настоящего изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой А, для применения для предотвращения и/или лечения нарушений, связанных с отрицательными аллостерическими модуляторами NR2B.

Другой аспект изобретения относится к способам приготовления соединений согласно настоящему изобретению.

Приготовление.

На последующей схеме в общем проиллюстрировано, как получают соединения в соответствии с общей формулой А и соответствующие промежуточные соединения, в качестве примера. Сокращенные заместители могут иметь определения, как указано выше, если из контекста схемы очевидно не следует другое.

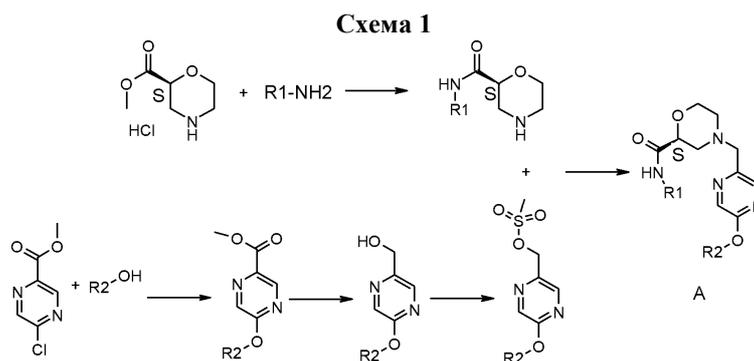


Схема 1 иллюстрирует синтез производных пиразина общей формулы А. Первой стадией является нуклеофильное замещение замещенного фенольного производного R2-OH и метилового эфира 5-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты; сложноэфирную группу восстанавливают до соответствующего спирта с применением NaBH<sub>4</sub>, затем гидроксигруппу превращают в уходящую группу (например, мезилат).

Последней стадией является нуклеофильное вытеснение с применением мезилата и небольшого избытка амидного производного (S)-морфолин-2-карбоновой кислоты, полученного путем взаимодействия метилового эфира (S)-морфолин-2-карбоновой кислоты с соответствующим амином R1-NH<sub>2</sub>. Описанный подход синтеза также может использоваться для синтеза в масштабе граммов, применяя различные методики очистки, такие как кристаллизация или колоночная хроматография.

#### Общие определения

Термины, которые специфически не определены в настоящей заявке, следует понимать в значениях, которые их понимает квалифицированный специалист в данной области техники с учетом раскрытия и контекста. NR2B ионный канал следует понимать как NMDA рецептор, содержащий NR2B белок.

В том случае, если соединение согласно настоящему изобретению представлено в виде химического названия, а также в виде формулы, то формула будет иметь преимущества в случае любого несоответствия. Символ \* может использоваться в подформулах для указания связи, которая соединяется с ядром молекулы или с заместителем, с которым она связана, как определено.

Термин "замещенный", как используется в настоящей заявке, обозначает, что любой один или несколько водородов на указанном атоме заменены группой, выбранной из указанных групп, при условии, что допустимая численная величина валентности указанного атома не превышена, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения.

#### Стереохимия.

Если специально не указано иначе, то для описания и пунктов приложенной формулы изобретения, данная химическая формула или название будет охватывать ротамеры, таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереоизомеры, E/Z изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси в различных соотношениях отдельных энантиомеров, смеси диастереоизомеров, или смеси любых вышеуказанных форм, к которым существуют такие изомеры и энантиомеры.

#### Соли.

Выражение "фармацевтически приемлемый" применяется в настоящей заявке по отношению к тем соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые, в рамках медицинской точки зрения, пригодны для применения в контакте с тканями человека, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической ответной реакции, или других проблем или осложнений, и соизмеримы с целесообразным соотношением польза/риск.

Как используется в настоящей заявке, "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным описанных соединений, в которых исходное соединение образует соль или комплекс с кислотой или основанием. Примеры кислот, образующих фармацевтически приемлемую соль с исходным соединением, содержащим щелочной компонент, включают минеральные или органические кислоты, такие как бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, гентизиновая кислота, бромистоводородная кислота, соляная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, 4-метилбензолсульфоновая кислота, фосфорная кислота, салициловая кислота, янтарная кислота, серная кислота или винная кислота.

Примеры катионов и оснований, образующих фармацевтически приемлемую соль с исходным соединением, содержащим кислотный компонент, включают Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, L-аргинин, 2,2'-иминобисэтанол, L-лизин, N-метил-D-глюкамин или трис(гидроксиэтил)аминометан.

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит щелочной или кислотный компонент, с помощью общепринятых химических методов. В целом, такие соли могут быть приготовлены путем взаимодействия форм свободной кислоты или основания этих соединений с достаточным количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этил ацетат, этанол, изо-

пропанол, или ацетонитрил или их смесь. Соли других кислот, отличающиеся от указанных выше, которые например, пригодны для очистки или выделения соединений согласно настоящему изобретению (например, трифторацетатные соли), также составляют часть изобретения.

Биологические анализы и данные.

Перечень сокращений.

DMEM - модифицированная по способу Дульбекко среда Игла.

FBS - фетальная бычья сыворотка.

FLIPR - спектрофотометр для чтения планшетов для визуализации флуоресценции.

HEK293 - клеточная линия, имеющая происхождение из человеческих эмбриональных клеток почек.

HEPES - буфер на основе гидроксиэтил-пиперазинэтан-сульфоновой кислоты.

IC<sub>50</sub> - полумаксимальная ингибирующая концентрация.

MDCK - клетки Мадин-Дарби почек собак.

MDR1 - белок 1 множественной лекарственной резистентности.

P-gr - р-Гликопротеин.

СОС - стандартная ошибка среднего.

EGTA (этилен гликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты), также известная как "egtazic" кислота.

Влияние in-vitro.

Определение фармакологической активности in vitro.

Активность соединений согласно изобретению может быть продемонстрирована, используя следующие клеточные анализы in vitro NMDA NR1/NR2B.

Метод.

Клеточную линию HEK293 человека с индуцируемой тетрациклином экспрессией NMDA NR1/NR2B рецептора использовали в качестве тест-системы для оценки эффективности и активности соединения. Клеточную линию получали от ChanTest, номер по каталогу СТ6121. Активность соединения определяли путем измерения влияния соединений на внутриклеточную концентрацию кальция, индуцируемую агонизмом глицин /глутамат в системе FLIPRtetra (Molecular Devices).

Культура клеток.

Клетки получали в виде замороженных клеток в криофлаконах и хранили до использования при -150°C.

Клетки выращивали в клеточной культуре (DMEM/F12, 10% FBS, 5 мкг/мл Бластицидина, 150 мкг/мл Зеоцина, 500 мкг/мл Генетицина). Чрезвычайно важным является, что плотность не должна превышать 80% конfluence. Для субкультивирования, клетки отсоединяли от колб с помощью Версена. Для исследования, клетки отсоединяли, промывали два раза с помощью индукционной среды (DMEM/F12 без глутамин, 10% FBS, 2 мкг/мл Тетрациклина, 2 мМ Кетамин) и высевали в планшеты на 384 лунки, покрытые амином (Becton Dickinson, 50000 клеток на лунку в 50 мкл) за 48 ч до анализа в индукционную среду.

Приготовление соединения.

Тестируемые соединения растворяли в 100% ДМСО при концентрации 10 мМ и на первой стадии разводили в ДМСО до концентрации 5 мМ, с последующими стадиями серийных разведений в 100% ДМСО. Коэффициент разведения и число стадий разведения могут изменяться в соответствии с потребностями. Типично готовили 8 различных концентраций с помощью разведений 1:5 в двух повторах, затем осуществляли промежуточные разведения (1:37,5) веществ в водном буфере для анализов (137 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 1,8 мМ CaCl<sub>2</sub>, 10 мМ HEPES, 10 мМ Глюкозы, pH 7,4), что приводило к получению концентрации соединения, в 3 раза выше конечной тестируемой концентрации и ДМСО при 2,7% приводило к получению 0,9% конечной концентрации ДМСО в исследовании.

FLIPR анализ.

В день исследования клетки промывали 3× буфером для анализа (как описано выше), 10 мкл буфера оставалось в лунках после промывки. 10 мкл буфера набора для Ca загрузки (AAT Bioquest; приготовленного из набора, содержащего следующие компоненты: Компонент А: Fluo-8 NW растворяли в 200 мкл ДМСО и 20 мкл этого раствора смешивали с 10 мл буферу, приготовленного из компонента В и С, Компонент В: 10× Pluronic® F127 Plus, разведенный 1:10 в компоненте С, Компонент С: HHBS (Hanks с 20 мМ HEPES) добавляли к клеткам и планшеты инкубировали с крышкой в течение 60 мин при комнатной температуре. 20 мкл буфера для анализа, содержащего 60 мкМ глицина (20 мкМ конечная) и 3 мкМ глутамата (1 мкМ конечная) добавляли на колонку 1-23, колонка 24 получала буфер для анализа без глицина/глутамата и являлась отрицательным нестимулируемым контролем. Анализировали флуоресценцию (что указывает на приток кальция в результате активации NR1/NR2B ионного канала) на устройстве FLIPRtetra в течение 60 с для мониторинга эффектов, индуцированных глутаматом. Через 2 мин в лунки осторожно добавляли 20 мкл разведения соединений, приготовленных, как описано выше, или контролей (строки 1-22). Флуоресценцию считывали на FLIPR тетра устройства в течение дополнительных 6 мин

для мониторинга эффектов, индуцированных соединением, после активации агонистами. Рассчитывали среднее значение для 2 измерений через 5 мин, 5 мин 10 с после добавления соединения и в дальнейшем использовали для расчетов  $IC_{50}$ . Каждый микротитровальный планшет для разведенных соединений содержал лунки (в столбце 23 или 24) с ДМСО контролями вместо соединений в качестве контролей для флуоресценции, индуцированной глицином/глутаматом (высокие контроли) и лунки с 1 мкМ эталонным NR2B NAM в качестве низких контролей (соединение 22; ссылка: Layton, Mark E и др., ACS Chemical Neuroscience 2011, 2(7), 352-362).

Оценка данных и расчет.

Файл выходных данных ридера содержал номер лунки и измеренные средние единицы флуоресценции. Для оценки данных и расчетов, измерения низкого контроля принимали за 0% контроль и измерения высокого контроля принимали за 100% контроль. Значения  $IC_{50}$  рассчитывали, используя формулу стандартной четырёхпараметрической логистической модели. Расчет:

$$[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d],$$

a=низкое значение;

d=высокое значение;

x=конц M;

c= $IC_{50}$  M;

b=наклон.

Предпочтительными являются NR2B отрицательные аллостерические модуляторы, охватываемые общей структурой A и проявляющие низкое значение  $IC_{50}$ .

Таблица 1

Аффинность NR2B соединений in vitro согласно настоящему изобретению, как получено в FLIPR анализе

Номер примера	$IC_{50}$ [нМ]
1	968
2	123
3	690
4	1200
5	110
6	87
7	1002
8	856
9	210
18	222
30	595
31	524
33	807
34	644
35	197
36	542

Таблица 2

NR2B аффинность in vitro ближайших аналогов соединений (примеры 100, 105, 106 и 107 в заявке WO2015/130905), как получено в аналогичном FLIPR анализе для соединений в табл. 1

Номер примера в WO2015/130905	$IC_{50}$ [нМ]
100	>8887
105	>9261
106	>9255
107	>9257

Определение ингибирования Nav 1.6.

Оборудование.

Электрофизиологическая платформа IonWorks Quattro.

Приготовление планшета с соединением.

Соединения приготавливали в ДМСО при 300× конечных концентрациях для анализа 1 и 5 мкМ.

300× ДМСО маточные растворы переносили в планшеты для анализов, куда помещали 2 мкл на лунку каждого 300× маточного раствора. Все планшеты для анализов хранили при -80°C до дня анализа.

В день анализа, подходящие планшеты для анализов размораживали при комнатной температуре, центрифугировали, и добавляли 198 мкл наружного регистрирующего раствора и тщательно смешивали.

Это обеспечивало 1:100 разведение. Дальнейшее 1:3 разведение происходило при добавлении клеток на электрофизиологическую платформу IonWorks Quattro, получая в целом 1:300 разведение.

В каждом планшете для анализа, по меньшей мере 8 лунок оставляли для контроля с наполнителем (0,3% ДМСО) и по меньшей мере 8 лунок для каждого положительного контроля, специфического для тестируемой клеточной линии. Положительные контроли тестировали при максимальной блокирующей и приблизительно  $IC_{50}$  концентрации. В качестве положительного контроля, использовали Лидокаин при

концентрациях 30 и 1000 мкМ.

Растворы для регистрации электрофизиологических данных.

Растворы для регистрации Nav1.6 токов были следующими:

наружный регистрирующий раствор;

NaCl 137 мМ;

KCl 4 мМ;

MgCl<sub>2</sub> 1 мМ;

CaCl<sub>2</sub> 1,8 мМ;

HEPES 10 мМ;

Глюкоза 10 мМ;

pH 7,3 (титровали с 10М NaOH).

Внутренний регистрирующий раствор:

CsF 90 мМ;

CsCl 45 мМ;

HEPES 10 мМ;

EGTA 10 мМ;

pH 7,3 (титровали с 1М CsOH).

Амфотерицин В использовали для получения электрического доступа внутрь клеток при конечной концентрации 200 мкг/мл во внутреннем регистрирующем растворе.

Экспериментальные протоколы и анализ данных.

Экспериментальный протокол Nav1.6.

Зависимое от состояния ингибирование: натриевые каналы, когда удерживаются при деполяризованном потенциале или длинном тестовом импульсе, каналы открываются и инактивируются и затем остаются инактивированными до тех пор, пока мембранный потенциал не возвратится к гиперполяризованным потенциалам, когда инактивированные каналы восстанавливаются от инактивации в закрытом состоянии. Примером является ингибирование Тетракаином, который является значительно более сильным при деполяризованном потенциале по сравнению с гиперполяризованным потенциалом.

Анализ данных Nav1.6.

Клетки выдерживали при -120 мВ. Для полной инактивации натриевых каналов (импульс 1), клетки обрабатывали с импульсным режиме до +0 мВ в течение 2500 мс и возвращались обратно на -120 мВ в течение 10 мс (для полного восстановления от инактивации, однако каналы, с которыми были связаны лекарственные средства, не восстанавливались от инактивации) перед переходом к +0 мВ в течение 20 мс (импульс 2) как показано на фиг. 1.

Фильтры данных измерения профиля ионного канала:

Фильтр данных	Платформа	Критерии
Качество затвора	IonWorks Quattro	>30 МОм
Снятие затвора	IonWorks Quattro	<50% Снятие затвора (Затвор перед Соединением/Затвор после Соединения)
Амплитуда тока	IonWorks Quattro	>200 пА

Результаты контрольного анализа.

На фиг. 2 в качестве примера представлены данные положительного контроля, так и контроля с наполнителем, связанные с каждой анализируемой клеточной линией. Среднее значение показано для каждого положительного и отрицательного контроля в виде заштрихованного символа с общим числом повторов индивидуальных лунок, представленных рядом с заштрихованным символом. Дополнительно, индивидуальные данные для каждой лунки представлены на графике в виде незаштрихованных символов, таким образом колебания около среднего значения легко могут быть оценены. Эти данные представлены для определения того, будет ли соединение иметь активности на ионный канал по сравнению с контрольными данными и обеспечивает указание вариабельности анализа и, следовательно, применяются для оценки величины эффекта, специфического для соединения, который можно было обнаружить.

На фиг. 2 представлены анализы контролей для Nav1.6 IonWorks Quattro анализа. Лидокаин, эталонное соединение для Nav1.6, ингибирует вызываемые токи в зависимости от концентрации и применения, как и было предсказано.

Для иллюстрации вариабельности анализа, оба пример 106 из WO2015/130905, проявляющие 14% ингибирование Nav 1.6 при 5 мкМ (нормированы, см. табл. 3) и пример 7 согласно настоящему изобретению, проявляющее -15% ингибирование Nav 1.6 при 5 мкМ (нормированы, см. табл. 4), соответственно, находятся в пределах вариабельности анализа по сравнению с данными контрольного анализа, и, таким образом, не проявляют какого-либо существенного ингибирования Nav 1.6 канала при 5 мкМ.

В табл. 3 и 4 показано нормированное ингибирование в процентах Nav1.6 канала. Нормированные данные показывают данные соединения, нормированные к контролю с наполнителем (0% ингибиро-

ние) и контрольному максимальному ингибированию (100% ингибирование); максимальному ингибированию при P1 с применением 1000 мкМ лидокаина (не нормированы), находятся в диапазоне от 46,4% до 47,2% при осуществлении экспериментов (см. также фиг. 2. Результаты контрольного анализа).

Таблица 3

Нормированное *in vitro* Nav 1.6 ингибирование ближайших аналогов из уровня техники (примеры 100, 105, 106 и 107 в заявке WO2015/130905), как получено в аналогичном электрофизиологическом анализе, что и для соединений в табл. 4 (концентрации: 1 и 5 мкМ)

Номер примера в WO2015/130905	Нормированное ингибирование в % при 1 мкМ	Нормированное ингибирование в % при 5 мкМ	Процентное значение СОС при 1 мкМ	Процентное значение СОС при 5 мкМ
100	2,2	37,8	6,2	8,4
105	18,2	68	2,6	4,1
106	-0,7	14	1,6	0,4
107	-8,5	13,1	3,9	2,8

Таблица 4

Нормированное Nav 1.6 ингибирование *in vitro* для соединений согласно настоящему изобретению, как получено в аналогичном электрофизиологическом анализе, что и для соединений из уровня техники в табл. 3 (концентрации: 1 мкМ и 5 мкМ)

Номер примера	Нормированное ингибирование в % при 1 мкМ	Нормированное ингибирование в % при 5 мкМ	Процентное значение СОС при 1 мкМ	Процентное значение СОС при 5 мкМ
1	-9	0,5	5,5	3,8
2	-4,4	-4,0	3,8	4,2
3	4,6	6,8	2,5	0,9
4	3,4	5	5,0	5,1
5	-3,9	3,7	1,9	2,2
6	5,6	0,2	2,1	2,7
7	-9	-1,5	5,4	1,6
8	3	1,1	5,1	4,2
9	0	4,6	0	3,8
18	-5	-1,0	4,3	3,7
30	-13,4	-9,4	5,3	4,6
31	-5,8	-7	3,6	1,2
33	-10,5	-6,6	4,6	1,0

Предпочтительными являются NR2B отрицательные аллостерические модуляторы, охватываемые общей структурой А, которые не проявляют какого-либо существенного ингибирования Nav1.6.

Соединения согласно настоящему изобретению не проявляют какого-либо существенного ингибирования Nav 1.6 канала при 1 и 5 мкМ, соответственно (см. табл. 4 и Результаты контрольного анализа), тогда как примеры 100 и 105 из заявки WO2015/130905 проявляют 37,8 и 68% ингибирование Nav 1.6 при 5 мкМ, соответственно (см. табл. 3). Примеры 106 и 107 из WO2015/130905 не проявляют какого-либо существенного ингибирования Nav 1.6 канала при 1 и 5 мкМ, соответственно (то есть ингибирование находится в пределах варибельности анализа, см. табл. 3 и Результаты контрольного анализа).

MDCK анализ P-гр.

Измеряли коэффициенты кажущейся проницаемости (Papp) соединений через MDCK-MDR1 монослой (MDCKII клетки, трансфектированные плазмидой, экспрессирующей кДНК MDR1 человека) в направлениях с апикального в базальное (AB) и с базального в апикальное (BA). MDCK-MDR1 клетки ( $6 \times 10^5$  клетки/см<sup>2</sup>) высевали на фильтровальные элементы (Corning, Transwell, поликарбонат, размер пор 0,4 мкм) и культивировали в течение 9-10 дней. Соединения, растворенные в маточном растворе ДМСО (1-20 мМ), разводили с помощью НТР-4 водного буфера (128,13 мМ NaCl, 5,36 мМ KCl, 1 мМ MgSO<sub>4</sub>, 1,8 мМ CaCl<sub>2</sub>, 4,17 мМ NaHCO<sub>3</sub>, 1,19 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,41 мМ NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 15 мМ HEPES, 20 мМ глюкозы, pH 7,4), дополненного 0,25% BSA, для приготовления транспортных растворов (конечная концентрация: 1 или 10 мкМ, конечная концентрация ДМСО  $\leq 0,5\%$ ). Транспортный раствор применяли к апикальной или базолатеральной донорской стороне для измерения А-В или В-А проницаемости, соответственно. Сторона приема содержала НТР-4 буфер, дополненный 0,25% BSA. Образцы собирали в начале и конце эксперимента от донора и через различные временные интервалы вплоть до 2 ч также со стороны приема для измерения концентраций с помощью ВЭЖХ-МС/МС (RapidFire High-throughput MC System (Agilent)), соединенной с QTrap 6500 (AB Sciex) или TSQ Vantage (Thermo Scientific). Объемы отобранных образцов приема заменяли на свежий раствор для приема. Соотношение эффлюкса рассчитывали путем деления значений Papp (b-a) на значения Papp (a-b). Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Пр.	Среднее Papp (a-b) [10 <sup>-6</sup> см/с]	Соотношение эффлюкса РЕВА/РЕАВ
1	59	0,7
2	76	0,6
3	75	0,7
4	61	0,7
5	59	0,8
6	71	0,8
7	66	0,7
8	70	0,6
9	62	0,9
18	61	0,8
30	81	0,4
31	66	0,6
33	59	0,7

Экспериментальные результаты, представленные выше, свидетельствуют о том, что соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными NR2B NAM, имеющим высокую мембранную проницаемость и отсутствие *in vitro* эффлюкса, что предполагает очень хорошую способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

Метаболическая стабильность.

Метаболическое разложение тестируемого соединения исследовали при 37°C с объединенными микросомами печени человека. Конечный инкубируемый объем 60 мкл на временную точку содержал TRIS буфер pH 7,6 при комнатной температуре (0,1 M), хлорид магния (5 mM водный раствор), микросомальный белок (1 мг/мл для человека) и тестируемое соединение при конечной концентрации 1 мкМ. После короткого прединкубационного периода при 37°C, реакции инициировали путем добавления бета-никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфата, восстановленной формы (NADPH, 1 mM), и останавливали путем переноса аликвоты в ацетонитрил через различные временные интервалы. После центрифугирования (10000 г, 5 мин), аликвоту супернатанта анализировали с помощью ВЭЖХ-МС/МС, как описано выше, для MDCK анализа Р-гр для определения количества исходного соединения. Период полувыведения определяли путем наклона полулогарифмического графика профиля зависимости концентрации от времени. Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6

Пр.	Период полувыведения – t1/2 [мин] микросомы печени человека
1	>130
2	>130
3	>130
4	>130
5	>130
6	>130
7	>130
8	>130
9	>130
18	>130
30	>130
31	>130
33	>130

Экспериментальные результаты, представленные выше, свидетельствуют о том, что соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными NR2B NAM, имеющими высокую стабильность в микросомах печени человека.

Настоящее изобретение обеспечивает соединения в соответствии с формулой А, которые неожиданно приводят к благоприятной комбинации следующих ключевых параметров:

- 1) эффективная и селективная аллостерическая модуляция NR2B,
- 2) высокая стабильность в микросомах печени человека, и
- 3) высокая проницаемость и отсутствие эффлюкса *in vitro* в MDCK-MDR1 клеточных переносчиках. Фармацевтическая композиция.

Подходящие препараты для введения соединений согласно настоящему изобретению будут понятными для квалифицированных специалистов в данной области техники и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, пастилки, троше, растворы, сиропы, эликсиры, саше, формы для инъекций, формы для ингаляций, порошки и др. Содержание фармацевтически активного(ых) соединения(ий) может изменяться в диапазоне от 0,1 до 95 мас.%, предпочтительно от 5,0 до 90 мас.% композиции в целом.

Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению с известными наполнителями, например, инертными разбавителями, носителями, дезинтегрантами, адьювантами, поверхностно-активными веществами, связующими и/или смазывающи-

ми веществами и прессования полученной смеси с образованием таблеток.

Применение для лечения/способ применения.

Терапевтические применения NR2B NAM у людей были обобщены в обзорах Traunelis и др. (Traunelis и др., *Pharmacology Reviews*, 2010, 62:405), Beinat и др. (Beinat и др., *Current Medicinal Chemistry*, 2010, 17:4166) и Mony и др. (Mony и др., *British J. Pharmacology*, 2009, 157:1301). Настоящее изобретение относится к соединениям, который пригодны для лечения психических расстройств, заболеваний и состояний, при которых отрицательная аллостерическая модуляция NR2B имеет терапевтическое преимущество:

- (1) расстройства настроения и аффективные расстройства настроения;
- (2) расстройства шизофренического спектра;
- (3) невротические, стресс-опосредованные и соматоформные нарушения, включая тревожные расстройства;
- (4) расстройства психологического развития;
- (5) поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами;
- (6) расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, и аддитивные расстройства;
- (7) заболевание, связанное с симптомами отрицательной и положительной валентности;
- (8) боль;
- (9) цереброваскулярные заболевания;
- (10) эпизодические и пароксизмальные нарушения;
- (11) нейродегенеративные заболевания.

Учитывая их фармакологический эффект, соединения согласно настоящему изобретению пригодны для применения для лечения нарушения, заболевания или состояния, выбранного из перечня, включающего:

- (1) лечение расстройств настроения и аффективных расстройств настроения, включая биполярное расстройство I депрессивной, гипоманиакальной, маниакальной и смешанной формы; биполярное расстройство II; депрессивные расстройства, такие как единичный депрессивный эпизод или рекуррентное большое депрессивное расстройство, малое депрессивное расстройство, депрессивное расстройство, начавшееся в послеродовой период, депрессивные расстройства с психотическими симптомами; большое депрессивное расстройство с или без сопутствующего тревожного дистресса, смешанные характерные признаки, меланхолические характерные признаки, атипические характерные признаки, психотические характерные признаки, соответствующие настроению, психотические характерные признаки, не соответствующие настроению, кататония;
- (2) лечение расстройств настроения, относящиеся к шизофреническому спектру и других психотических нарушений, включая шизофрению и шизоаффективное нарушение в ассоциации с отрицательными и когнитивными симптомами;
- (3) лечение нарушений, относящихся к невротическим, стресс-опосредованным и соматоформным нарушениям, включая тревожные расстройства, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство с или без агорафобии, специфическую фобию, социальную фобию, хронические тревожные расстройства; обсессивно-компульсивное расстройство; реакцию на тяжелый стресс и нарушения адаптации, такие как посттравматическое стрессовое расстройство; другие невротические нарушения, такие как синдром деперсонализации-дереализации;
- (4) лечение расстройств психологического развития, включая первазивные расстройства развития, включая синдром Аспергера и синдром Ретта, аутические нарушения, детский аутизм и гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями, специфическое расстройство развития моторной функции, специфическое расстройство развития учебных навыков, отсутствие концентрации внимания /синдром гиперактивности;
- (5) лечение поведенческих синдромов, связанных с физиологическими нарушениями и физическими факторами, включая психические расстройства и расстройства поведения, связанные с послеродовым периодом, включая постнатальную и послеродовую депрессию; расстройства пищевого поведения, включая нервную анорексию и нервную булимию и другие расстройства контроля над побуждениями;
- (6) лечение расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и аддитивных расстройств, в которых расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, индуцируются алкоголем, каннабисом, галлюциногеном, стимулятором, гипнотическим веществом, табаком;
- (7) лечение заболевания, связанного с симптомами отрицательной и положительной валентности, включая ангедонию, замедленную угрозу и потерю, суицидальные настроения;
- (8) лечение острой и хронической боли, которая связана с нейропатией, например, диабетическая нейропатия или полинейропатия, физиологическими процессами и физическими нарушениями, включая, например, боль в пояснично-крестцовой области, боль в суставах, заболеваниями опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани, например, ревматизм, миалгия, поражениями нервов, нервных корешков и поражениями нервных сплетений, например, синдром фантомной конечности с болью, синдром карпального канала;

(9) лечение цереброваскулярных заболеваний, например, внутримозговое или субарахноидальное кровоизлияние, ишемический инсульт, удар, окклюзия и стеноз, церебральный атеросклероз, церебральная амилоидная ангиопатия;

(10) лечение эпизодических и пароксизмальных нарушений, например, эпилепсии;

(11) лечение заболеваний, которые включают формы нейродегенерации, например, удара, болезни Альцгеймера и болезни Хантингтона.

Как используется в настоящей заявке, если специально не указано иначе, термины "лечение", "лечить" будут включать контроль и управление субъекта-человека или пациента-человека для борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включают введение соединения согласно настоящему изобретению для предотвращения начала симптомов или осложнений, облегчения симптомов или осложнений, или устранения заболевания, состояния или нарушения.

Как используется в настоящей заявке, если специально не указано иначе, термин "предотвращение" будет включать:

(а) уменьшение частоты одного или нескольких симптомов;

(б) уменьшение тяжести одного или нескольких симптомов;

(в) замедление или избегание развития дополнительных симптомов; и/или

(г) замедление или избегание развития нарушения или состояния.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы А или его фармацевтически приемлемую соль для применения для лечения и/или предотвращения вышеуказанных состояний. В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы А в соответствии с любым из предыдущих аспектов, характеризующееся тем, что соединение формулы А используют дополнительно к поведенческой терапии, ТМС (транскраниальной магнитной стимуляции), ЕСТ (электроконвульсивной терапии) и другим терапиям.

Комбинированная терапия.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно комбинировать с другими вариантами лечения, которые, как известно, используются в данной области для лечения любого из показаний, лечение которого находится в центре внимания согласно настоящему изобретению. В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы А в соответствии с любым из предыдущих аспектов, характеризующееся тем, что соединение формулы А вводят дополнительно к лечению с применением одного или нескольких антидепрессантов, выбранных из перечня, включающего дулоксетин, эсциталопрам, бупропион, венлафаксин, десвенлафаксин, сертралин, пароксетин, флуоксетин, вортиоксетин, мirtазапин, циталопрам, вилазодон, тразодон, амитриптилин, кломипрамин, агомелатин, левомилнаципран, литий, доксепин, нортриптилин. Термин "антидепрессант" будет обозначать любой фармацевтический агент или лекарственное средство, которое может применяться для лечения депрессии или заболеваний, связанных с депрессивными симптомами.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы А в соответствии с любым из предыдущих аспектов, характеризующееся тем, что соединение формулы А вводят дополнительно к лечению с применением одного или нескольких нейролептиков, выбранных из перечня, включающего арипипразол, палиперидон пальмитат, луразидон, кветиапин, рисперидон, оланзапин, палиперидон, брекспипразол, клозапин, азенапин, хлорпромазин, галоперидол, карипразин, zipрасидон, амисульприд, илоперидон, флуфеназин, блонансерин, срипипразола лауроксил. Термин "нейролептик" будет обозначать любой фармацевтический агент или лекарственное средство, которое может применяться для лечения заболеваний, связанных с психотическими или депрессивными симптомами.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы А в соответствии с любым из предыдущих аспектов, характеризующееся тем, что соединение формулы А вводят дополнительно к лечению с применением одного или нескольких психостимуляторов, выбранных из перечня, включающего лиздексамфетамин, метилфенидат, амфетамин, дексамфетамин, дексметилфенидат, армодафинил, модафинил. Термин "психостимулятор" будет обозначать любой фармацевтический агент или лекарственное средство, которое может применяться для лечения заболеваний, таких как расстройства настроения, или расстройства контроля над побуждениями.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы А в соответствии с любым из предыдущих аспектов, характеризующееся тем, что соединение формулы А вводят дополнительно к лечению с применением ноотропов, выбранных из перечня, включающего оксирацетам, пирацетам, или природный продукт зверобое обыкновенного. В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы А, которое вводят дополнительно к лечению с применением одного или нескольких антидепрессантов, нейролептиков, психостимуляторов, ноотропов или природных продуктов в соответствии с любым из предыдущих аспектов, характеризующееся тем, что комбинацию соединения формулы А и одного или нескольких антидепрессантов, нейролептиков, психостимуляторов, ноотропов или природных продуктов используют дополнительно к поведенческой терапии, ТМС (транскраниальной магнитной стимуляции), ЕСТ (электроконвульсивной терапии) и другим терапиям.

## Экспериментальный раздел

Сокращения:

ACN - ацетонитрил;  
 APCI - химическая ионизация при атмосферном давлении;  
 Вос - трет-бутилоксикарбонил;  
 CDI - 1,1'-карбонилдимидазол;  
 CO<sub>2</sub> - углекислый газ;  
 Д - день;  
 ДМ - диодная матрица;  
 ДХМ - дихлорметан;  
 DIPE - диизопропиловый эфир;  
 DIPEA - диизопропилэтиламин;  
 ДМФА - диметилформамид;  
 e.e. - энантиомерный избыток;  
 ЭРИ - электрораспылительная ионизация (в МС);  
 EtOAc - этилацетат;  
 EtOH - этанол;  
 Пр. - пример;  
 ч - час(ы);  
 НАТУ - гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония;  
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;  
 ВЭЖХ-МС - связанный высокоэффективная жидкостная хроматография масс-спектрометрия;  
 М - молярный (моль/л);  
 MeOH - метанол;  
 мин - минута(ы)  
 МС - масс-спектрометрия;  
 MW - молекулярный вес;  
 NH<sub>3</sub> - аммиак;  
 PSI - фунты на кв. дюйм;  
 кт - комнатная температура;  
 R<sub>t</sub> - время удерживания;  
 scCO<sub>2</sub> - сверхкритический CO<sub>2</sub>;  
 р-р - растворитель;  
 ТВТУ - тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония;  
 ТЭА - триэтиламин;  
 ТФУ - трифторуксусная кислота;  
 ТГФ - тетрагидрофуран;  
 ТСХ - тонкослойная хроматография;  
 СКЖХ - сверхкритическая жидкостная хроматография.  
 Сокращения для спектральных данных:  
<sup>1</sup>H-ЯМР - протонный ядерный магнитный резонанс;  
 br - широкий;  
 δ - химический сдвиг;  
 d - дублет;  
 dd - дублет дублетов;  
 dt - дублет триплетов;  
 ДМСО-d<sub>6</sub> - гекса-дейтеро-диметилсульфоксид;  
 H - протон;  
 Гц - Герц (=1/с);  
 J - константа взаимодействия;  
 m - мультиплет част, на млн частей на млн;  
 q - квартет;  
 s - синглет;  
 t - триплет;  
 td - триплет дублетов.  
 Общие аналитические данные.

Все реакции осуществляли, используя реагенты и растворители промышленного класса. ЯМР спектры записывали на приборе Bruker AVANCE III HD 400 МГц, используя программное обеспечение TopSpin 3.2 р16. Химические сдвиги выражали в виде частей на млн (част. на млн) в сторону слабого поля относительно внутреннего стандарта триметилсилана в 5 единицах. Выбранные данные представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность, константы взаимодействия (J), интеграция. Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) осуществляли с использованием Merck силикаге-

левых 60 F254 планшет. Все соединения визуализировали в виде одиночных пятен, используя коротковолновой УФ свет. Массовый спектры с низким разрешением получали, используя жидкостную хромато-масс-спектрометрию (ЖХМС), которая состояла из Agilent 1100 серий LC, связанную с Agilent 6130 квадрупольный масс-спектрометр (электрораспыление в режиме положительной ионизации).

Методы.

Методы ВЭЖХ-МС.

Метод 1.

<b>Название метода:</b> Z003_S05					
Описание прибора: Agilent 1200 с ДМ- и МС-Детектор					
Колонка: XBridge C18 3,0 x 30 мм 2,5 мкм					
Производитель колонки: Waters					
Описание:					
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [Вода 0,1% NH <sub>3</sub> ]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление [PSI]
0,0	95,0	5,0	2,2	60,0	
0,2	95,0	5,0	2,2	60,0	
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0	
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

Метод 2.

<b>Название метода:</b> Z011_S03					
Описание прибора: Agilent 1200 с ДМ- и МС-Детектором					
Колонка: XBridge C18 3,0 x 30 мм 2,5 мкм					
Производитель колонки: Waters					
Описание:					
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [Вода 0,1% NH <sub>3</sub> ]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление [PSI]
0,0	97,0	3,0	2,2	60,0	
0,2	97,0	3,0	2,2	60,0	
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0	
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

Метод 3.

<b>Название метода:</b> Z017_S04					
Описание прибора: Agilent 1200 с ДМ- и МС-Детектор					
Колонка: Sunfire C18 3,0 x 30 мм 1,8 мкм					
Производитель колонки: Waters					
Описание:					
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [Вода 0,1% ТФУ]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление [PSI]
0,0	97,0	3,0	2,2	60,0	
0,2	97,0	3,0	2,2	60,0	
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0	
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

Аналитические методы.

Хиральная СКЖХ: Метод 4: I\_SA\_20\_IPA\_NH<sub>3</sub>\_001.

<b>Название метода:</b> I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001					
Описание прибора: Agilent 1260 СКЖХ с DAD и МС					
Колонка: CHIRAL ART® Amylose SA_4,6 x 250 мм_5 мкм					
Производитель колонки: YMC					
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO <sub>2</sub> ]	% Раств. [ЕТОН 20 мМ NH <sub>3</sub> ]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление [PSI]
0,0	85,0	15,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	85,0	15,0	4,0	40,0	2175,0

Метод 5: I\_IC\_30\_IPA\_NH<sub>3</sub> 001.

<b>Название метода:</b>		I_IC_30_IPA_NH <sub>3</sub> 001			
<b>Описание прибора:</b>		Agilent 1260 СКЖХ с DAD и МС			
<b>Колонка:</b>		Chiralpak® IC_4,6 x 250 мм_5 мкм			
<b>Производитель колонки:</b>		Daicel			
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO <sub>2</sub> ]	% Раств. [МЕОН 20 мМ NH <sub>3</sub> ]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление [PSI]
0,0	70,0	30,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	7,0	30,0	4,0	40,0	2175,0

Условия препаративной ВЭЖХ для очистки:

Прибор: (Agilent 1100).

Элюенты: Вода - NH<sub>4</sub>ОН 5% раствор в воде -CH<sub>3</sub>CN;

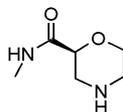
Поток: 50 мл/мин;

Температура 60°C;

Колонка: XBridge C18.

Приготовление промежуточных соединений.

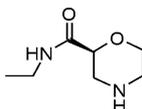
Пример 1a:



Гидрохлорид метилового эфира (S)-морфолин-2-карбоновой кислоты (35 г; 192,7 ммоль) смешивали совместно с 400 мл 8М раствора метиламина в EtOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, добавляли ТГФ (500 мл) и ТЭА (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Образовывался осадок; суспензию фильтровали через стеклянный фильтр и фильтровальный раствор упаривали при пониженном давлении. Получали 23,5 г желательного продукта в виде твердого вещества.

Пример 1a: Аналитические данные	
Метод хиральной СКЖХ: I_IC_30_IPA_NH <sub>3</sub> 001.M	Rt [мин]: 3,72; e.e. 100%
МС: 145 (M+H) <sup>+</sup>	

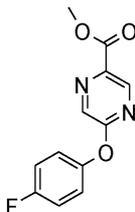
Пример 1b:



Гидрохлорид метилового эфира (S)-морфолин-2-карбоновой кислоты (5 г; 27,5 ммоль) смешивали совместно с 138 мл 2М раствора этиламина в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, добавляли ТГФ (500 мл) и ТЭА (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Образовывался осадок; суспензию фильтровали через стеклянный фильтр и фильтровальный раствор упаривали при пониженном давлении. Получали 4,3 г желательного продукта в виде твердого вещества.

Пример 1b:	
Метод хиральной СКЖХ: I_IC_30_IPA_NH <sub>3</sub> 001.M	Rt [мин]: 3,23; e.e. > 99%
МС: 159 (M+H) <sup>+</sup>	

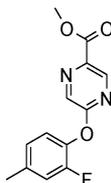
Пример 2a:



Метилловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (1 г; 5,79 ммоль) и 4-фтор-фенол (0,78 г; 6,95 ммоль) растворяли в ДМСО (10 мл); добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 г; 8,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 45 мин при 60°C. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл) и перемешивали 15 мин. Полученный осадок промывали водой, 10% водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и высушивали. Получали 1,4 г твердого вещества.

Пример 2а:	
ВЭЖХ-МС; Метод : Z011_S03; R <sub>t</sub> [мин] : 0,92	МС: 249 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 2b:

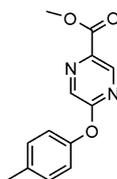


Пример 2b синтезировали аналогично примеру 2а.

Исходные вещества: метиловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (1 г; 5,79 ммоль), 2-фтор-4-метил фенол (0,75 мл; 6,95 ммоль). Получали 1,5 г желательного соединения в виде твердого вещества.

Пример 2b:	
ВЭЖХ-МС; Метод : Z011_S03; R <sub>t</sub> [мин] : 0,99	МС: 263 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 2с:

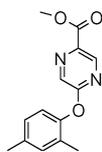


Пример 2с синтезировали аналогично примеру 2а.

Исходные вещества: метиловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (1 г; 5,79 ммоль), 4-метил фенол (0,73 мл; 6,95 ммоль). Получали 1,35 г желательного соединения в виде твердого вещества.

Пример 2с:	
ВЭЖХ-МС; Метод : Z011_S03; R <sub>t</sub> [мин] : 0,97	МС: 245 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 2d:

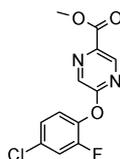


Пример 2d синтезировали аналогично примеру 2а.

Исходные вещества: метиловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (1 г; 5,79 ммоль), 2,4-диметил фенол (0,83 мл; 6,95 ммоль). Получали 1,45 г желательного соединения в виде твердого вещества.

Пример 2d:	
ВЭЖХ-МС; Метод : Z018_S04; R <sub>t</sub> [мин] : 1,02	МС: 259 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 2е:

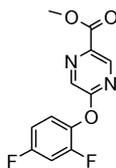


Пример 2е синтезировали аналогично примеру 2а.

Исходные вещества: метиловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (1 г; 5,79 ммоль), 4-хлор-2-Фтор-фенол (0,74 мл; 6,95 ммоль). Получали 1,55 г желательного соединения в виде твердого вещества.

Пример 2е:	
ВЭЖХ-МС (Z011_S03): R <sub>t</sub> [мин]: 1,01	МС: 283 и 285 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl

Пример 2f:

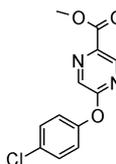


Пример 2f синтезировали аналогично примеру 2а.

Исходные вещества: метиловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (1 г; 5,79 ммоль), 2,4-дифтор фенол (0,67 мл; 6,95 ммоль). Получали 1,50 г желательного соединения в виде твердого вещества.

Пример 2f:	
ВЭЖХ-МС (Z011_S03): R <sub>t</sub> [мин]: 0,95	МС: 267 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 2g:

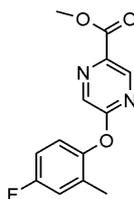


Пример 2g синтезировали аналогично примеру 2а.

Исходные вещества: метиловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (1 г; 5,79 ммоль), 4-хлор-фенол (0,89 г; 6,95 ммоль). Получали 1,5 г желательного соединения в виде твердого вещества.

Пример 2g	
ВЭЖХ-МС (Z011_S03): R <sub>t</sub> [мин]: 0,99	МС: 265 и 267 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl

Пример 2h:

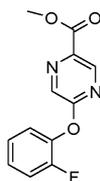


Пример 2h синтезировали аналогично примеру 2а.

Исходные вещества: метиловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (1 г; 5,79 ммоль), 4-фтор-2-метил фенол (0,88 г; 6,95 ммоль). Получали 1,5 г желательного соединения в виде твердого вещества.

Пример 2h	
ВЭЖХ-МС (Z011_S03): R <sub>t</sub> [мин]: 0,97	МС: 263 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 2i:

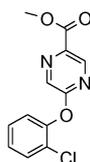


Пример 2i синтезировали аналогично примеру 2а.

Исходные вещества: метиловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (1 г; 5,79 ммоль), 2-фтор фенол (0,62 мл; 6,95 ммоль). Получали 1,22 г желательного соединения в виде твердого вещества.

Пример 2i	
ВЭЖХ-МС (Z011_S03): R <sub>t</sub> [мин]: 0,92	МС: 249 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 2k:

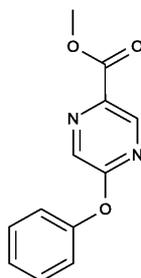


Пример 2k синтезировали аналогично примеру 2а.

Исходные вещества: метиловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (1 г; 5,79 ммоль), 2-хлор фенол (0,71 мл; 6,95 ммоль). Получали 1,51 г желательного соединения в виде твердого вещества.

Пример 2k	
ВЭЖХ-МС (Z011_S03): R <sub>t</sub> [мин]: 0,97	МС: 265 и 267 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl

Пример 2j:

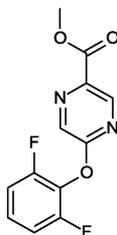


Пример 2j синтезировали аналогично примеру 2а.

Исходные вещества: метиловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (1,00 г; 5,80 ммоль), фенол (0,65 г; 6,95 ммоль). Получали 1,30 г желательного соединения в виде твердого вещества.

Пример 2j	
ВЭЖХ-МС (Z017_S04): R <sub>t</sub> [мин]: 0,92	МС: 231 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 2l:

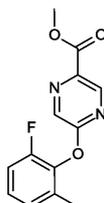


Пример 2l синтезировали аналогично примеру 2а.

Исходные вещества: метиловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (1,00 г; 5,80 ммоль), 2,6-дифторфенол (0,90 г; 6,95 ммоль). Получали 1,52 г желательного соединения в виде твердого вещества.

Пример 2l	
ВЭЖХ-МС (Z017_S04): R <sub>t</sub> [мин]: 0,97	МС: 267 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 2m:

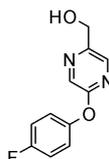


Пример 2m синтезировали аналогично примеру 2а.

Исходные вещества: метиловый эфир 5-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (320 мг; 1,85 ммоль), 2-фтор-6-метил-фенол (257 мг; 2,04 ммоль). Получали 480 мг желательного соединения в виде твердого вещества.

Пример 2m	
ВЭЖХ-МС (Z017_S04): R <sub>t</sub> [мин]: 1,00	МС: 263 (M+H) <sup>+</sup>

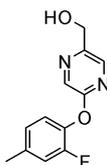
Пример 3а:



Пример 2а (1,4 г; 5,64 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл); добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,64 г; 16,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Для закаливания реакции добавляли воду; затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc (100 мл) и 10% водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мл). Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и остаток, полученный после упаривания растворителей, очищали путем флеш-хроматографии (Элюент: градиент, начиная от бензин простой эфир/EtOAc 3/1 до бензин простой эфир/EtOAc 2/1). Получали 0,8 г желательного соединения (масло).

Пример 3а	
ВЭЖХ-МС; Метод : Z011_S03; R <sub>t</sub> [мин] : 0,80	МС: 221 (M+H) <sup>+</sup>

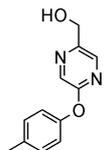
Пример 3b:



Пример 3b получали аналогично примеру 3а. Исходные вещества: пример 2b (1,5 г; 5,72 ммоль). Получали 1 г желательного соединения.

Пример 3b	
ВЭЖХ-МС; Метод : Z011_S03; R <sub>t</sub> [мин] : 0,88	МС: 235 (M+H) <sup>+</sup>

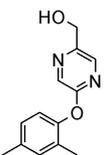
Пример 3с:



Пример 3с получали аналогично примеру 3а. Исходные вещества: пример 2с (1,35 г; 5,53 ммоль). Получали 0,95 г желательного соединения.

Пример 3с	
ВЭЖХ-МС (Z011_S03); R <sub>t</sub> [мин]: 0,86	МС: 217 (M+H) <sup>+</sup>

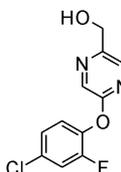
Пример 3d:



Пример 3d получали аналогично примеру 3а. Исходные вещества: пример 2d (1,45 г; 5,61 ммоль). Получали 0,83 г желательного соединения.

Пример 3d	
ВЭЖХ-МС (Метод ): Z011_S03 R <sub>t</sub> [мин] : 0,91	МС: 231 (M+H) <sup>+</sup>

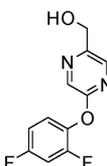
Пример 3е:



Пример 3е получали аналогично примеру 3а. Исходные вещества: пример 2е (1,55 г; 5,48 ммоль). Получали 1,02 г желательного соединения.

Пример 3е	
ВЭЖХ-МС (Метод ): Z011_S03 R <sub>t</sub> [мин] : 0,91	МС: 255 и 257 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl

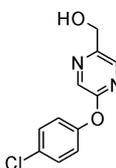
Пример 3f:



Пример 3f получали аналогично примеру 3а. Исходные вещества: пример 2f (1,50 г; 5,64 ммоль). Получали 1,04 г желательного соединения.

Пример 3f	
ВЭЖХ-МС (Метод ): Z011_S03 R <sub>t</sub> [мин] : 0,83	МС: 239 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 3g:

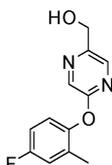


Пример 3g получали аналогично примеру 3а. Исходные вещества: пример 2g (1,5 г; 5,67 ммоль).

Получали 0,83 г желательного соединения.

Пример 3g	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z011_S03 R <sub>t</sub> [мин]: 0,88	МС: 237 и 239 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl

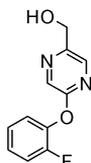
Пример 3h:



Пример 3h получали аналогично примеру 3a. Исходные вещества: пример 2h (1,5 г; 5,72 ммоль). Получали 0,86 г желательного соединения.

Пример 3h	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z011_S03 R <sub>t</sub> [мин]: 0,86	МС: 235 (M+H) <sup>+</sup>

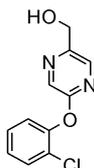
Пример 3i:



Пример 3i получали аналогично примеру 3a. Исходные вещества: пример 2i (1,22 г; 4,92 ммоль). Получали 0,75 г желательного соединения.

Пример 3i	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z011_S03 R <sub>t</sub> [мин]: 0,8	МС: 221 (M+H) <sup>+</sup>

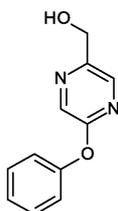
Пример 3k:



Пример 3k получали аналогично примеру 3a. Исходные вещества: пример 2k (1,51 г; 5,71 ммоль). Получали 0,85 г желательного соединения.

Пример 3k	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z011_S03 R <sub>t</sub> [мин]: 0,85	МС: 237 и 239 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl

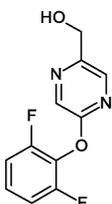
Пример 3j:



Пример 3j получали аналогично примеру 3a. Исходные вещества: пример 2k (1,30 г; 5,65 ммоль). Неочищенное вещество, полученное после упаривания органических растворителей, использовали как таковое на следующих стадиях. Получали 0,98 г желательного соединения (содержание 70%).

Пример 3j	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин]: 0,79	МС: 203 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 3l:

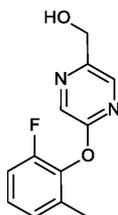


Пример 3l получали аналогично примеру 3a. Исходные вещества: пример 2l (1,52 г; 5,71 ммоль).

Неочищенное вещество, полученное после упаривания органических растворителей, использовали как таковое на следующих стадиях. Получали 1,30 г желательного соединения (содержание 85%).

Пример 3l	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин]: 0,84	МС: 238 (M*) <sup>+</sup>

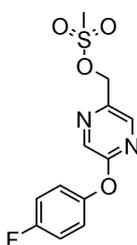
Пример 3m:



Пример 3m получали аналогично примеру 3a. Исходные вещества: пример 2m (480 мг; 1,83 ммоль). Неочищенный продукт после упаривания органических растворителей, использовали как таковой на следующих стадиях. Получали 420 мг желательного соединения (содержание 85%).

Пример 3m	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин]: 0,87	МС: 235 (M+H) <sup>+</sup>

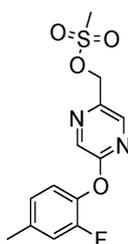
Пример 4a:



Пример 3a (0,8 г; 3,63 ммоль) растворяли в 2-метил-ТГФ (Aldrich) (40 мл); добавляли по каплям ТЭА (0,76 мл; 5,45 ммоль), затем добавляли метансульфонил хлорид (0,3 мл; 4 ммоль). Смесь перемешивали 1,5 ч при кт, затем обрабатывали. К реакционной смеси добавляли 5% NaHCO<sub>3</sub> раствору в воде, фазы разделяли и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищенное вещество, полученное после упаривания органических растворителей, использовали как таковое на следующих стадиях. Получали 1,05 г желательного продукта.

Пример 4a	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин]: 0,93	МС: 299 (M+H) <sup>+</sup>

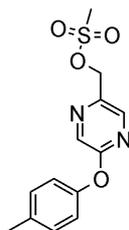
Пример 4b:



Пример 4b получали аналогично примеру 4a. Исходное вещество: пример 3b (1 г; 4,27 ммоль). Получали 1,3 г. Продукт использовали как таковой на следующей стадии.

Пример 4b	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин]: 0,99	МС: 313 (M+H) <sup>+</sup>

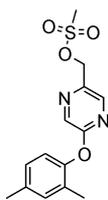
Пример 4c:



Пример 4c получали аналогично примеру 4a. Исходное вещество: пример 3c (0,95 г; 4,39 ммоль). Получали 1,25 г. Продукт, полученный после обработки, использовали как таковой на следующей стадии.

Пример 4c	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин]: 0,98	МС: 295 (M+H) <sup>+</sup>

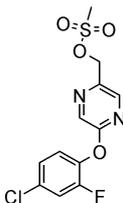
Пример 4d:



Пример 4d получали аналогично примеру 4а. Исходное вещество: пример 3d (0,83 г; 3,61 ммоль). Получали 1,1 г. Продукт, полученный после обработки, использовали как таковой на следующей стадии.

Пример 4d	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин]: 1,02	МС: 309 (M+H) <sup>+</sup>

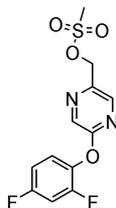
Пример 4е:



Пример 4е получали аналогично примеру 4а. Исходное вещество: пример 3е (1,02 г; 4,0 ммоль). Получали 1,32 г. Продукт, полученный после обработки, использовали как таковой на следующей стадии.

Пример 4е	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин]: 1,01	МС: 333 и 335 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl

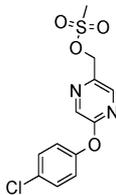
Пример 4f:



Пример 4f получали аналогично примеру 4а. Исходное вещество: пример 3f (1,04 г; 4,37 ммоль). Получали 1,35 г. Продукт, полученный после обработки, использовали как таковой на следующей стадии.

Пример 4f	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин]: 0,95	МС: 317 (M+H) <sup>+</sup>

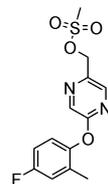
Пример 4g:



Пример 4g получали аналогично примеру 4а. Исходное вещество: пример 3g (0,83 г; 3,51 ммоль). Получали 1,1 г. Продукт, полученный после обработки, использовали как таковой на следующей стадии.

Пример 4g	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин]: 0,99	МС: 315 и 317 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl

Пример 4h:

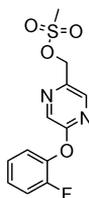


Пример 4h получали аналогично примеру 4а. Исходное вещество: пример 3h (0,86 г; 3,67 ммоль). Получали 1,12 г. Продукт, полученный после обработки, использовали как таковой на следующей ста-

дии.

Пример 4h	ВЭЖХ-МС (Метод ): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин] : 0,97	МС: 313 (M+H) <sup>+</sup>
-----------	--	----------------------------

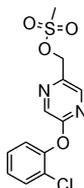
Пример 4i:



Пример 4i получали аналогично примеру 4а. Исходное вещество: пример 3i (0,75 г; 3,41 ммоль). Получали 1,0 г. Продукт, полученный после обработки, использовали как таковой на следующей стадии.

Пример 4i	ВЭЖХ-МС (Метод ): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин] : 0,93	МС: 299 (M+H) <sup>+</sup>
-----------	--	----------------------------

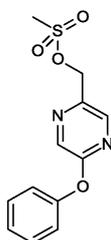
Пример 4k:



Пример 4k получали аналогично примеру 4а. Исходное вещество: пример 3k (0,85 г; 3,59 ммоль). Получали 1,1 г. Продукт, полученный после обработки, использовали как таковой на следующей стадии.

Пример 4k	ВЭЖХ-МС (Метод ): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин] : 0,97	МС: 315 и 317 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl
-----------	--	--

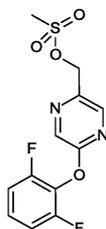
Пример 4j:



Пример 4j получали аналогично примеру 4а. Исходное вещество: пример 3k (0,98 г; содержание 70%; 3,39 ммоль). Продукт, полученный после обработки, использовали как таковой на следующей стадии. Получали 1,35 г желательного продукта (содержание 70%).

Пример 4j	ВЭЖХ-МС (Метод ): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин] : 0,91	МС: 281 (M+H) <sup>+</sup>
-----------	--	----------------------------

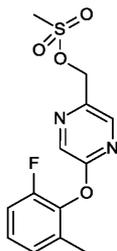
Пример 4l:



Пример 4l получали аналогично примеру 4а. Исходное вещество: пример 3l (1,30 г; содержание 85%; 4,64 ммоль). Продукт, полученный после обработки, использовали как таковой на следующей стадии. Получали 1,70 г (содержание 85%).

Пример 4l	ВЭЖХ-МС (Метод ): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин] : 0,95	МС: 317 (M+H) <sup>+</sup>
-----------	--	----------------------------

Пример 4m:

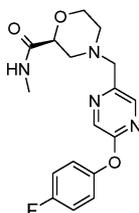


Пример 4m получали аналогично примеру 4a. Исходное вещество: пример 3m (0,42 г; содержание 85%; 1,52 ммоль). Получали 0,55 г. Продукт, полученный после обработки, использовали как таковой на следующей стадии.

Пример 4m	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z017_S04 R <sub>t</sub> [мин]: 0,98	МС: 313 (M+H) <sup>+</sup>

### Иллюстративные варианты осуществления

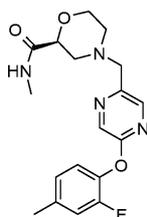
Пример 1.



Пример 4a (100 мг; 0,34 ммоль) и пример 1a (53,17 мг; 0,37 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл); добавляли пиридин (0,08 мл; 1 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, разводили с помощью MeOH (3 мл) и фильтровали через шприцевой фильтр. Полученный раствор очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 53 мг желательного соединения.

Пример 1	
ВЭЖХ-МС; Метод: Z011_S03; R <sub>t</sub> [мин]: 0,87	МС: 347 (M+H) <sup>+</sup>
Хиральная СКЖХ; Метод: I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	R <sub>t</sub> [мин]: 2,00; e.e. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 2,02 (m, 1 H); 2,17 - 2,24 (m, 1 H); 2,58 (m, 3 H); 2,66 - 2,71 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 3,54 - 3,69 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,27 (m, 4 H); 7,67 (m, 1 H); 8,19 (m, 1 H); 8,47 (m, 1 H).	

Пример 2.

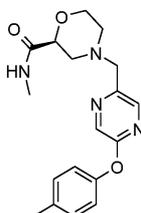


Пример 2 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4b (100 мг; 0,32 ммоль) + пример 1a (50,78 мг; 0,35 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 105 мг желательного соединения.

Пример 2	
ВЭЖХ-МС: Метод: Z011_S03; R <sub>t</sub> [мин]: 0,93	МС: 361 (M+H) <sup>+</sup>
Метод хиральной СКЖХ: I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	R <sub>t</sub> [мин]: 1,96; e.e. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 2,02 (m, 1 H); 2,16 - 2,24 (m, 1 H); 2,32 - 2,36 (m, 3 H); 2,57 (m, 3 H); 2,65 - 2,70 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,54 - 3,69 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,07 (m, 1 H); 7,21 (m, 1 H); 7,26 (m, 1 H); 7,67 (m, 1 H); 8,17 (m, 1 H); 8,55 (m, 1 H).	

Пример 3.

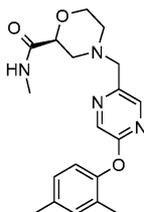


Пример 3 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4с (100 мг; 0,34 ммоль) + пример 1а (53,9 мг; 0,37 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 80 мг желательного соединения.

Пример 3	
ВЭЖХ-МС: Метод : Z011_S03; R <sub>t</sub> [мин]: 0,91	МС: 343 (M+H) <sup>+</sup>
Хиральная СКЖХ; Метод: I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	Rt [мин]: 2,34; e.e. 99,59%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 2,02 (m, 1 H); 2,16 - 2,24 (m, 1 H); 2,30 - 2,34 (m, 3 H); 2,57 (m, 3 H); 2,68 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 3,54 - 3,68 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,06 - 7,10 (m, 2 H); 7,23 (m, 2 H); 7,63 - 7,70 (m, 1 H); 8,18 (m, 1 H); 8,43 (m, 1 H).	

Пример 4.

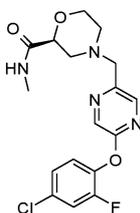


Пример 4 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4d (100 мг; 0,32 ммоль) + пример 1а (51,4 мг; 0,36 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 55 мг желательного соединения.

Пример 4	
ВЭЖХ-МС Z003_S05; R <sub>t</sub> [мин]: 1,14	МС: 357 (M+H) <sup>+</sup>
Хиральная СКЖХ; Метод: I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	Rt [мин]: 2,07; e.e. 94%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 1,99 - 2,07 (m, 4 H); 2,15 - 2,24 (m, 1 H); 2,26 - 2,32 (m, 3 H); 2,57 (m, 3 H); 2,68 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,54 - 3,67 (m, 3 H); 3,83 - 3,89 (m, 2 H); 6,97 - 7,06 (m, 2 H); 7,11 - 7,14 (m, 1 H); 7,67 (m, 1 H); 8,13 - 8,16 (m, 1 H); 8,44 (m, 1 H).	

Пример 5.

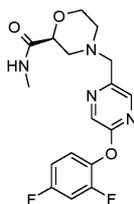


Пример 5 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4е (100 мг; 0,30 ммоль) + пример 1а (47,66 мг; 0,33 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 70 мг желательного соединения.

Пример 5	
ВЭЖХ-МС Z011_S03; R <sub>t</sub> [мин]: 10,96	МС: 381 и 383 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl
Хиральная СКЖХ; Метод: I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	Rt [мин]: 2,27; e.e. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 2,03 (m, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 2,57 (m, 3 H); 2,65 - 2,70 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,54 - 3,70 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,37 (m, 1 H); 7,47 (m, 1 H); 7,63 - 7,69 (m, 2 H); 8,20 (d, J=1,31 Гц, 1 H); 8,61 (d, J=1,33 Гц, 1 H).	

Пример 6.

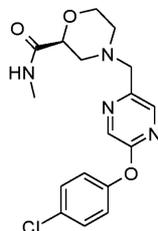


Пример 6 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4f (100 мг; 0,32 ммоль) + пример 1а (50,14 мг; 0,35 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 81 мг желательного соединения.

Пример 6	
ВЭЖХ-МС: Метод: Z003_S05; R <sub>t</sub> [мин]: 1,05	МС: 365 (M+H) <sup>+</sup>
Хиральная СКЖХ; I SA 20 IPA NH <sub>3</sub> 001	Метод: Rt [мин]: 1,67; е.е. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 1,99 - 2,07 (m, 1 H); 2,20 (m, 1 H); 2,57 (m, 3 H); 2,64 - 2,72 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,54 - 3,71 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,14 - 7,20 (m, 1 H); 7,44 - 7,52 (m, 2 H); 7,63 - 7,72 (m, 1 H); 8,19 (d, J=1,37 Гц, 1 H); 8,60 (d, J=1,35 Гц, 1 H).	

Пример 7.

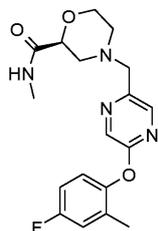


Пример 7 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4g (100 мг; 0,32 ммоль) + пример 1a (50,39 мг; 0,35 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 97 мг желательного соединения.

Пример 7	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z011_S03; R <sub>t</sub> [мин]: 0,93;	МС: 363 и 365 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl
Хиральная СКЖХ; I SA 20 IPA NH <sub>3</sub> 001	Метод: R <sub>t</sub> [мин]: 2,95; е.е. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 2,02 (m, 1 H) 2,21 (m, 1 H) 2,57 (m, 3 H) 2,65 - 2,74 (m, 1 H) 2,96 (m, 1 H) 3,54 - 3,70 (m, 3 H) 3,83 - 3,91 (m, 2 H) 7,24 - 7,29 (m, 2 H) 7,47 - 7,51 (m, 2 H) 7,68 (m, 1 H) 8,21 (d, J=1,35 Гц, 1 H) 8,50 (d, J=1,35 Гц, 1 H)	

Пример 8.

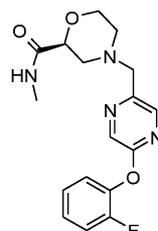


Пример 8 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4h (100 мг; 0,32 ммоль) + пример 1a (50,78 мг; 0,35 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 60 мг желательного соединения.

Пример 8	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z003_S05; R <sub>t</sub> [мин]: 1,09	МС: 361 (M+H) <sup>+</sup>
Метод хиральной СКЖХ: I SA 20 IPA NH <sub>3</sub> 001	R <sub>t</sub> [мин]: 1,79
е.е. 100%	
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 1,99 - 2,06 (m, 1 H); 2,08 - 2,10 (m, 3 H); 2,16 - 2,25 (m, 1 H); 2,57 (d, J=4,74 Гц, 3 H); 2,65 - 2,71 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 3,54 - 3,68 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,05 - 7,10 (m, 1 H); 7,16 - 7,22 (m, 2 H); 7,64 - 7,70 (m, 1 H); 8,16 (d, J=1,33 Гц, 1 H); 8,49 (d, J=1,32 Гц, 1 H).	

Пример 9.

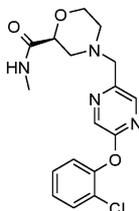


Пример 9 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4i (100 мг; 0,34 ммоль) + пример 1a (53,17 мг; 0,37 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 49 мг желательного соединения.

Пример 9	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z003_S05; R <sub>t</sub> [мин]: 1,03	МС: 347 (M+H) <sup>+</sup>
Метод хиральной СКЖХ: I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	R <sub>t</sub> [мин]: 1,84; е.е. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 2,02 (m, 1 H); 2,20 (m, 1 H); 2,56 - 2,59 (m, 3 H); 2,65 - 2,70 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,54 - 3,70 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,25 - 7,43 (m, 4 H); 7,64 - 7,69 (m, 1 H); 8,19 (m, 1 H); 8,59 (m, 1 H).	

Пример 18.

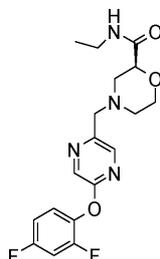


Пример 18 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4к (100 мг; 0,32 ммоль) + пример 1а (50,78 мг; 0,35 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 64 мг желательного соединения.

Пример 18	
ВЭЖХ-МС Метод: Z003_S05; R <sub>t</sub> [мин]: 1,07	МС: 363 и 365 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl
Метод хиральной СКЖХ: I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	R <sub>t</sub> [мин]: 2,38; е.е. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 2,02 (m, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 2,57-2,58 (m, 3 H); 2,64 - 2,71 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 3,54 - 3,70 (m, 3 H); 3,83 - 3,90 (m, 2 H); 7,30 - 7,36 (m, 1 H); 7,38 - 7,46 (m, 2 H); 7,59 - 7,63 (m, 1 H); 7,63 - 7,70 (m, 1 H); 8,18 (d, J=1,33 Гц, 1 H); 8,57 (d, J=1,34 Гц, 1 H).	

Пример 30.

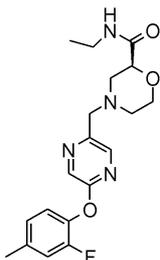


Пример 30 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4г (100 мг; 0,32 ммоль) и пример 1b (60 мг; 0,38 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 58 мг.

Пример 30	
ВЭЖХ-МС ; Метод: Z003_S05; R <sub>t</sub> [мин]: 1,10	МС: 379 (M+H) <sup>+</sup>
Метод хиральной СКЖХ: : I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	R <sub>t</sub> [мин]: 1,55; е.е. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 0,98 (t, J=7,18 Гц, 3 H); 2,02 (m, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 2,65 - 2,70 (m, 1 H); 2,93 (m, 1 H); 3,04 - 3,11 (m, 2 H); 3,54 - 3,62 (m, 1 H); 3,64 - 3,68 (m, 2 H); 3,84 - 3,88 (m, 2 H); 7,14 - 7,20 (m, 1 H); 7,44 - 7,52 (m, 2 H); 7,69 (m, 1 H); 8,19 (br s, 1 H); 8,60 (m, 1 H).	

Пример 31.

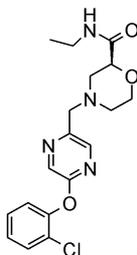


Пример 31 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4b (100 мг; 0,32 ммоль) и пример 1b (60 мг; 0,38 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 57 мг.

Пример 31	
ВЭЖХ-МС ; Метод: Z011_S03; R <sub>t</sub> [мин]: 0,98	МС: 375 (M+H) <sup>+</sup>
Метод хиральной СКЖХ: : I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	R <sub>t</sub> [мин]: 1,83; е.е. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 0,99 (t, J=7,16 Гц, 3 H); 2,02 (t, J=10,77 Гц, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 2,32 - 2,36 (m, 3 H); 2,67 (m, 1 H); 2,93 (m, 1 H); 3,08 (m, 2 H); 3,54 - 3,69 (m, 3 H); 3,83 - 3,89 (m, 2 H); 7,07 (m, 1 H); 7,21 (m, 1 H); 7,26 (t, J=8,17 Гц, 1 H); 7,69 (m, 1 H); 8,17 (m, 1 H); 8,55 (m, 1 H).	

Пример 33.

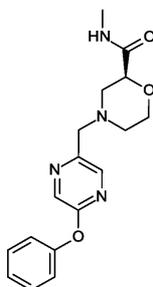


Пример 33 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4k (100 мг; 0,32 ммоль) и пример 1b (60 мг; 0,38 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 37 мг.

Пример 33	
ВЭЖХ-МС ; Метод: Z003_S05; R <sub>t</sub> [мин]: 0,96	МС: 377 и 379 (M+H) <sup>+</sup> ; Наблюдали изотопное распределение для 1 Cl
Метод хиральной СКЖХ: : I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	R <sub>t</sub> [мин]: 2,16; с.с. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 0,99 (t, J=7,18 Гц, 3 H); 2,02 (t, J=10,76 Гц, 1 H); 2,21 (td, J=11,31, 3,19 Гц, 1 H); 2,65 - 2,71 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,04 - 3,11 (m, 2 H); 3,54 - 3,70 (m, 3 H); 3,83 - 3,89 (m, 2 H); 7,30 - 7,46 (m, 3 H); 7,61 (dd, J=7,96, 1,44 Гц, 1 H); 7,69 (m, 1 H); 8,18 (d, J=1,33 Гц, 1 H); 8,57 (d, J=1,32 Гц, 1 H).	

Пример 34.

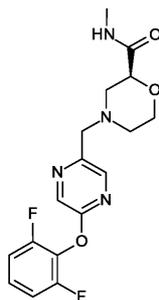


Пример 34 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4j (100 мг; содержание 70%; 0,25 ммоль) и пример 1a (39,6 мг; 0,28 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 71,0 мг желательного продукта.

Пример 34	
ВЭЖХ-МС ; Метод: Z011_S03; R <sub>t</sub> [мин]: 0,85	МС: 329 (M+H) <sup>+</sup>
Метод хиральной СКЖХ: : I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	R <sub>t</sub> [мин]: 2,29; е.е. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 2,03 (m, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 2,58 (m, 3 H); 2,69 (m, 1 H); 2,96 (m, 1 H); 3,54 - 3,69 (m, 3 H); 3,83 - 3,91 (m, 2 H); 7,18 - 7,28 (m, 3 H); 7,44 (m, 2 H); 7,63 - 7,71 (m, 1 H); 8,20 (d, J=1,37 Гц, 1 H); 8,46 (d, J=1,35 Гц, 1 H).	

Пример 35.

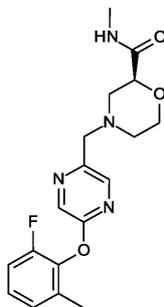


Пример 35 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 41 (130 мг; 0,35 ммоль) и пример 1а (55,4 мг; 0,38 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 71,0 мг желательного продукта.

Пример 35	
ВЭЖХ-МС ; Метод: Z003 S05; R <sub>t</sub> [мин]: 1,06	МС: 365 (M+H) <sup>+</sup>
Метод хиральной СКЖХ: : I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	R <sub>t</sub> [мин]: 1,63; е.е. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 2,04 (m, 1 H); 2,21 (m, 1 H); 2,57 (m, 3 H); 2,63 - 2,71 (m, 1 H); 2,94 (m, 1 H); 3,57 (m, 1 H); 3,68 (s, 2 H); 3,82 - 3,91 (m, 2 H); 7,28 - 7,44 (m, 3 H); 7,60 - 7,74 (m, 1 H); 8,21 (d, J=1,37 Гц, 1 H); 8,71 (d, J=1,35 Гц, 1 H).	

Пример 36.



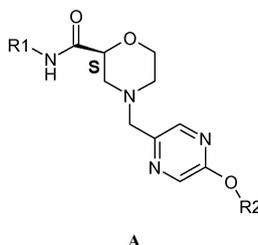
Пример 36 синтезировали аналогично примеру 1.

Исходные вещества: пример 4m (130 мг; 0,42 ммоль) и пример 1а (66,0 мг; 0,46 ммоль). Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ. Получали 87,0 мг желательного продукта.

Пример 36	
ВЭЖХ-МС ; Метод: Z011 S03; R <sub>t</sub> [мин]: 0,92	МС: 361 (M+H) <sup>+</sup>
Метод хиральной СКЖХ: : I_SA_20_IPA_NH <sub>3</sub> _001	R <sub>t</sub> [мин]: 1,71; е.е. 100%
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ); δ част. на млн: 2,03 (m, 1 H); 2,15 - 2,22 (m, 4 H); 2,57 (m, 3 H); 2,62 - 2,75 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 3,52 - 3,61 (m, 1 H); 3,66 (s, 2 H); 3,80 - 3,93 (m, 2 H); 7,12 - 7,27 (m, 3 H); 7,62 - 7,74 (m, 1 H); 8,16 (d, J=1,38 Гц, 1 H); 8,62 (d, J=1,35 Гц, 1 H).	

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы А



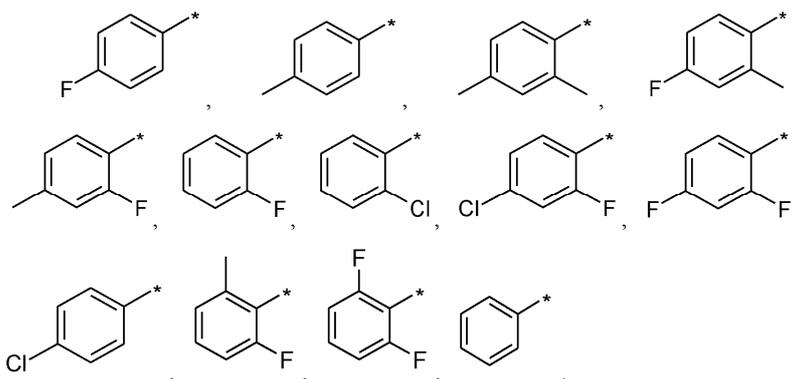
в которой R<sup>1</sup> представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, циклобутил;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил, который необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, включающей фтор, хлор, метил, этил, циклопропил.

2. Соединение по п.1, где

R<sup>1</sup> представляет собой метил, этил;

R<sup>2</sup> представляет собой

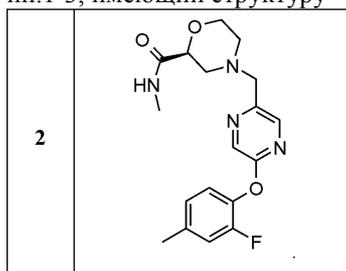


3. (S)-Энантиомер по п.1 или 2, где соединение выбирают из группы, включающей

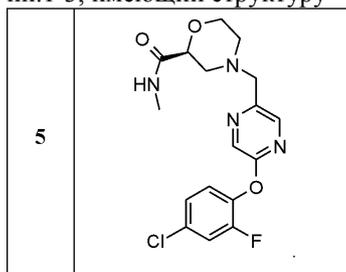
Пр.		Пр.	
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

9		33	
18		34	
30		35	
31		36	

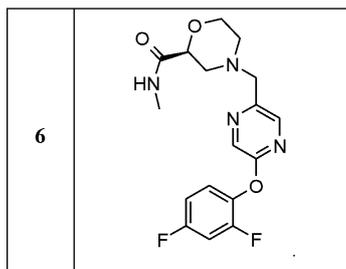
4. (S)-Энантиомер по одному из пп.1-3, имеющий структуру



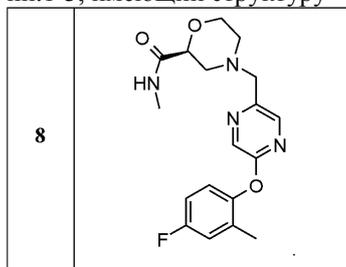
5. (S)-Энантиомер по одному из пп.1-3, имеющий структуру



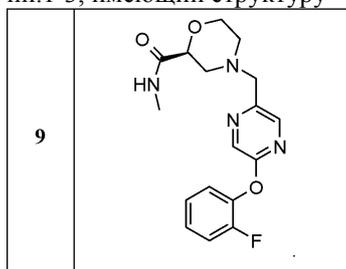
6. (S)-Энантиомер по одному из пп.1-3, имеющий структуру



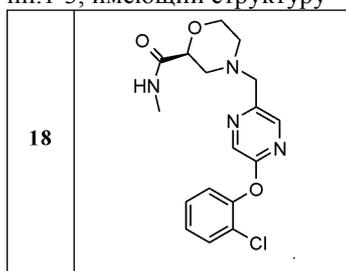
7. (S)-Энантиомер по одному из пп.1-3, имеющий структуру



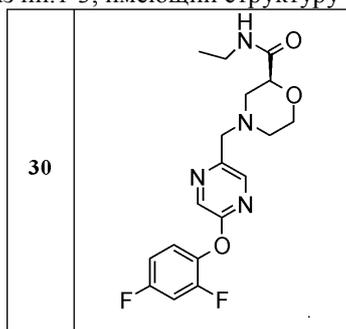
8. (S)-Энантиомер по одному из пп.1-3, имеющий структуру



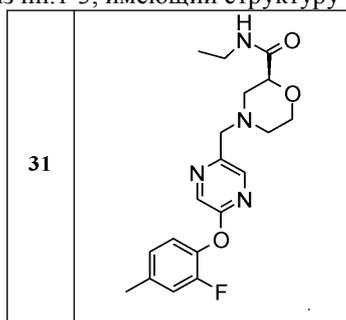
9. (S)-Энантиомер по одному из пп.1-3, имеющий структуру



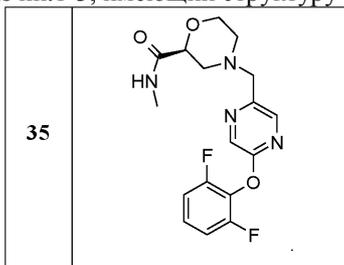
10. (S)-Энантиомер по одному из пп.1-3, имеющий структуру



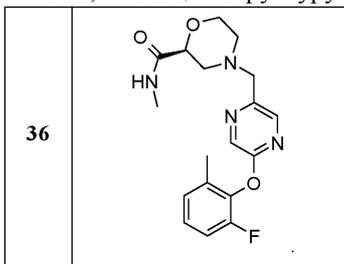
11. (S)-Энантиомер по одному из пп.1-3, имеющий структуру



12. (S)-Энантиомер по одному из пп.1-3, имеющий структуру



13. (S)-Энантиомер по одному из пп.1-3, имеющий структуру



14. Фармацевтически приемлемая соль соединения по одному из пп.1-13.

15. Применение соединения по одному из пп.1-13 или фармацевтически приемлемой соли по п.14 в качестве лекарственного средства.

16. Применение соединения по одному из пп.1-13 или фармацевтически приемлемой соли по п.14 для лечения и/или предотвращения биполярного расстройства I депрессивной, гипоманиакальной, маниакальной и смешанной формы; биполярного расстройства II; депрессивных расстройств; большого депрессивного расстройства с или без сопутствующего тревожного дистресса, смешанных характерных признаков, меланхолических характерных признаков, атипических характерных признаков, психотических характерных признаков, соответствующих настроению, психотических характерных признаков, не соответствующих настроению, кататонии.

17. Применение соединения по одному из пп.1-13 или фармацевтически приемлемой соли по п.14 для лечения и/или предотвращения единичного депрессивного эпизода или рекуррентного большого депрессивного расстройства, малого депрессивного расстройства, депрессивного расстройства, начавшегося в послеродовой период, депрессивных расстройств с психотическими симптомами.

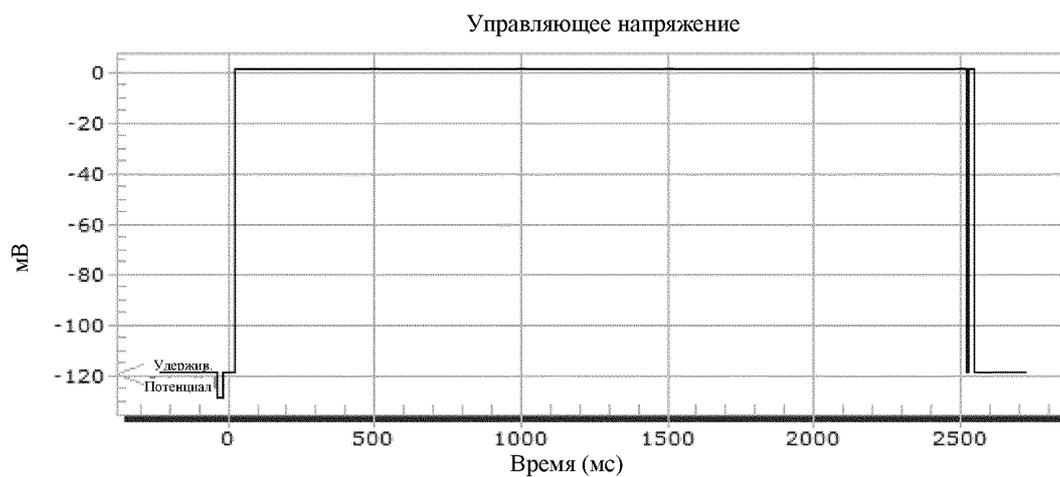
18. Применение по одному из пп.15-17, отличающееся тем, что соединение вводят дополнительно к лечению другим антидепрессантом.

19. Применение по одному из пп.15-17, отличающееся тем, что соединение вводят дополнительно к поведенческой терапии.

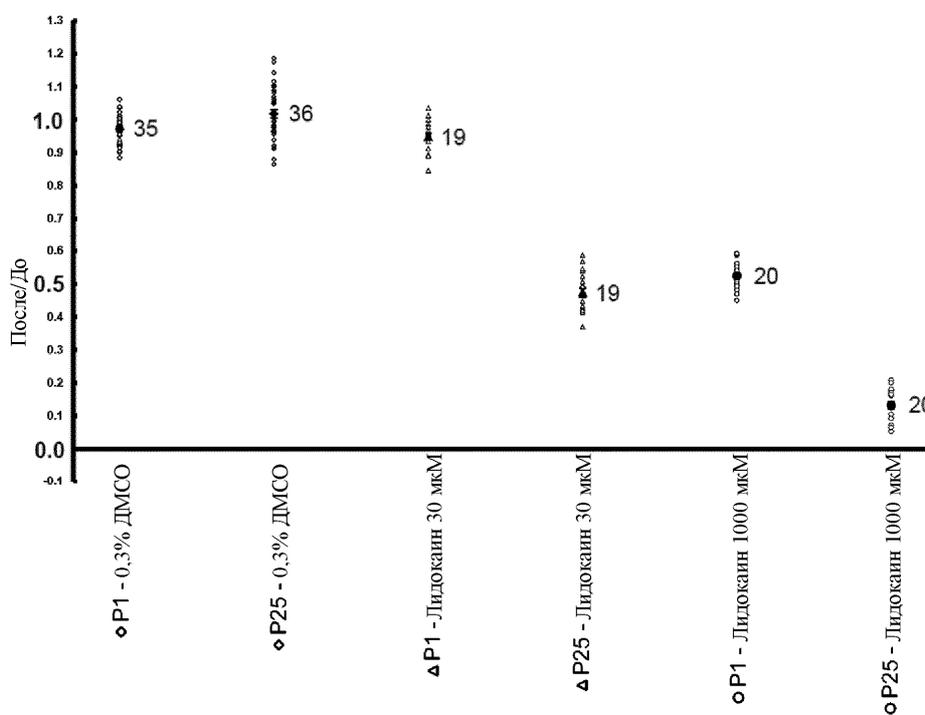
20. Применение соединения по одному из пп.1-13 или фармацевтически приемлемой соли по п.14 для лечения острой и хронической боли, которая связана с нейропатией, физиологическими процессами и физическими нарушениями, заболеваниями опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани, поражениями нервов, нервных корешков и поражениями нервных сплетений.

21. Применение соединения по одному из пп.1-13 или фармацевтически приемлемой соли по п.14 для лечения диабетической нейропатии, полинейропатии, боли в пояснично-крестцовой области, боли в суставах, ревматизма, миалгии, синдрома фантомной конечности с болью, синдрома карпального канала.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по одному из пп.1-13 или фармацевтически приемлемую соль по п.14 в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем и/или носителем.



Фиг. 1



P1 - импульс 1;

P25 - импульс 25.

Значение После/До 1,0 соответствует 0% ингибированию,  
значение После/До 0,0 соответствует 100% ингибированию.

Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2