

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042805**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.27

(21) Номер заявки
202091139

(22) Дата подачи заявки
2018.12.06

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОПИРИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

(31) 17206152.5

(32) 2017.12.08

(33) EP

(43) 2020.11.23

(86) PCT/EP2018/083728

(87) WO 2019/110703 2019.06.13

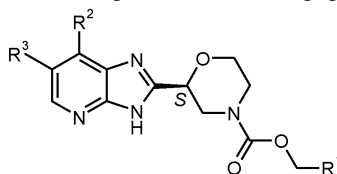
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(56) WO-A1-2016029146
US-A1-2002055519

(72) Изобретатель:
**Джованни Риккардо, Чечи Анджело,
Дамани Георг, Дорнер-Циоссек
Корнелия, Куссмауль Лотар, 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)**

(57) Изобретение относится к новым имидазопиридинам общей формулы А



A,

к способам их получения, к фармацевтическим композициям, их содержащим, и к их применению в терапии, в частности, при лечении или профилактике состояний, связанных со свойствами отрицательной аллостерической модуляции NR2B.

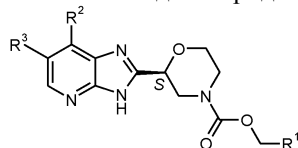
B1

042805

042805

B1

Настоящее изобретение относится к новым имидазопиридинам общей формулы А



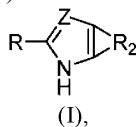
А,

к способам их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в терапии, в частности, при лечении или профилактике состояний, которые связаны со свойствами отрицательной аллостерической модуляции NR2B.

Соединения согласно изобретению в соответствии с общей формулой А демонстрируют свойства отрицательной аллостерической модуляции NR2B.

Широкомасштабные исследования на протяжении последних двадцати лет показали, что рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) играют важную роль в болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, двигательном расстройстве, апоплексическом инсульте, болезни мотонейрона, психозе, эпилепсии, тревожном расстройстве, шизофрении и боли.

Неселективный антагонист рецептора NMDA кетамин (рацемический, а также S энантиомер), лекарственный препарат, применяемый в основном для начала и поддержания анестезии, на протяжении последних лет продемонстрировал клиническую эффективность при лечении большого депрессивного расстройства (БДР) в субанестетических дозах (Muttough и др., 2013, Am J Psychiatry. 170: 1134; Singh и др., 2016, Biol Psychiatry. 80: 424). А именно, кетамин вызывает быстрое начало действия, которое продолжается несколько дней, у пациентов, страдающих БДР, которые в недостаточной степени реагируют на стандартную медикаментозную терапию (Berman и др., 2000. Biol Psychiatry 47:351, Serafini и др., 2014. Curr. Neuropharmacol. 12:444). Однако, неселективные антагонисты рецептора NMDA имеют ряд нежелательных реакций, которые ограничивают их применение. В частности, для неселективных антагонистов рецепторов NMDA, таких как кетамин, характерны диссоциативные и психогенные побочные реакции (Krystal и др., 1994. Arch. Gen. Psychiatry 51:199). В начале 1990-х годов, было обнаружено, что существует несколько подтипов рецепторов NMDA, которые содержат разные субъединицы NR2(A-D) (Paoletti и др., 2013, Nat Rev. Neurosci 14:383). В последнее время, повышенный интерес вызывают селективные отрицательные аллостерические модуляторы рецепторов NMDA подтипа NR2B (NAM NR2B), которые продемонстрировали эффективность в широком спектре клинических показаний для применения, таких как внимание, эмоции, настроение, и боль, а также вовлечены в ряд различных патологий человека (Mony и др., 2009. Br. J. Pharmacol. 157:1301; Chaffey и др., Current Anaesthesia & Critical Care, 19, 183). В частности, NAM NR2B также продемонстрировали антидепрессантное действие на ранней стадии клинических испытаний (Preskorn и др., 2008. J Clin Psychopharmacol 70:58). Доклинические исследования с применением NAM NR2B, а также с использованием различных линий трансгенных мышей продемонстрировали, что NMDA-рецепторы, содержащие NR2B, опосредуют положительное влияние кетамина, например, в тесте принудительного плавания (Miller и др., 2014 eLife 3:e03581; Kiselycznyk и др., 2015, Behav Brain Res, 287:89). Кроме того, селективные NAM NR2B имеют преимущества по сравнению с неселективными антагонистами рецепторов NMDA, такими как кетамин, вследствие значительного уменьшения диссоциативных и психотомиметических побочных реакций (Jimenez-Sanchez и др., 2014. Neuropsychopharmacology 39:2673). Описанные до настоящего времени NAM NR2B продемонстрировали недостатки в отношении их рецепторной фармакологии и/или в отношении других свойств лекарственного средства, которые имеют ограниченную возможность для медикаментозной терапии человека (Taylor, и др., 2006, Clin Pharmacokinet. 45: 989; Addy и др., 2009 J of Clinical Pharmacology 49:856)). WO 2016/29146 раскрывает соединения формулы (I)



(I),

которые являются ингибиторами метионил-tRNA-синтетазы (MetRS), и могут применяться в качестве антибиотиков. Формула (I) в соответствии с WO 2016/29146 охватывает конкретные примеры 1734, 1744, 1745, 1757 1758, 1785 и 1790, которые демонстрируют бензимидазольную или имидазопиридиновую субструктуру.

Неожиданно было обнаружено, что соединения в соответствии с настоящим изобретением являются сильными отрицательными аллостерическими модуляторами NR2B (см. табл. 1), в то время, как конкретные примеры 1734, 1744, 1745, 1757, 1758, 1785 и 1790 в соответствии с WO 2016/29146 демонстрируют довольно слабую отрицательную аллостерическую модуляцию ионного канала NR2B или вообще не проявляют активности (см. табл. 2).

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют хорошую мембранную проницаемость и отток in vitro от низкого до умеренного (см. табл. 3 анализа клеток MDCK (MDCK: Madin-Darby canine kidney - клетки Мадин-Дарби почек собак) белка MDR1 (MDR1: multi drug

resistance protein 1 - белок 1 множественной лекарственной устойчивости) (p-GP) (p-Glycoprotein - р-гликопротеин), и табл. 4 анализа клеток MDCK белка BCRP (BCRP - breast cancer resistance protein - белок резистентности рака молочной железы). Соответственно, как ожидается, соединения в соответствии с настоящим изобретением будут демонстрировать подходящее проникновение в головной мозг, которое необходимо для эффективных лекарственных средств, действующих на ЦНС.

Анализ клеток MDCK предоставляют информацию о способности соединения преодолевать гематоэнцефалический барьер. Исследования проницаемости через поляризованные, непрерывные монослои клеток MDCK-MDR1, выращенные на проницаемых фильтровальных подложках, применяют в качестве модели абсорбции *in vitro*: устанавливают кажущиеся коэффициенты проницаемости (PE) соединений через монослои клеток MDCK-MDR1 (pH 7,4, 37°C) в апикально-базальном (AB) и базально-апикальном (BA) направлении переноса. Проницаемость AB (PEAB) представляет абсорбцию лекарственного средства из крови в головной мозг, и проницаемость BA (PEBA) представляет отток лекарственного средства из головного мозга обратно в кровь, как вследствие пассивной проницаемости, так и посредством активных механизмов переноса, опосредуемых переносчиками оттока и поглощения, которые экспрессируются на клетках MDCK-MDR1, преимущественно посредством сверхэкспрессированного человеческого MDR1. Одинаковая или подобная проницаемость в обоих направлениях переноса указывает на пассивную проницаемость, при этом векторная проницаемость указывает на дополнительные активные механизмы переноса. Более высокий уровень PEBA по сравнению с PEAB ($PEBA/PEAB > 5$) указывает на вовлечение в процесс активного оттока, опосредуемого посредством MDR1, что может поставить под угрозу цель достижения достаточного воздействия на головной мозг. Соответственно, указанный анализ обеспечивает значимую поддержку для выбора соединений, которые могут применяться для последующего тестирования *in vivo*. Высокая проницаемость, не ограниченная оттоком через гематоэнцефалический барьер, является положительной характеристикой соединений, которые должны применяться для лекарственных средств, действующих главным образом на ЦНС. Аналогичные концепции применимы к анализу клеток MDCK BCRP и его интерпретации; следовательно, для того, чтобы обеспечить высокую проницаемость через гематоэнцефалический барьер, является особо предпочтительным минимизировать отток (отток < 5) как на переносчиках MDR1, так и на переносчиках BCRP.

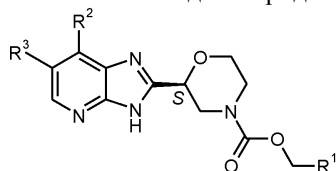
Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением являются метаболически стабильными в микросомах печени человека (см. табл. 5, устойчивость к инаktivации в процессе метаболизма). Соответственно, ожидается, что соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют подходящий клиренс *in vivo* и, таким образом, желаемую продолжительность действия у людей.

Стабильность в микросомах печени человека относится к подверженности соединений биотрансформации в контексте выбора и/или разработки лекарственных средств с подходящими фармакокинетическими характеристиками. Основным местом метаболизма для многих лекарственных средств является печень. Микросомы печени человека содержат цитохромы P450 (CYP) и, таким образом, представляют модельную систему для исследования процесса метаболизма лекарственного средства *in vitro*. Повышенная стабильность в микросомах печени человека связана с рядом преимуществ, в том числе повышенной биологической доступностью и приемлемым периодом полувыведения, что может обеспечивать более низкие дозы и менее частое введение препаратов пациентам. Таким образом, повышенная стабильность в микросомах печени человека является положительной характеристикой соединений, которые должны применяться для лекарственных средств.

Следовательно, соединения в соответствии с настоящим изобретением, предназначенные для медицинского применения, должны быть более стабильными.

Таким образом, объективная техническая задача состоит в том, чтобы обеспечить сильные отрицательные аллостерические модуляторы NR2B.

Настоящее изобретение обеспечивает новые имидазопиридины формулы A



A,

где R¹ представляет собой фенил, который необязательно замещен посредством от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, этила, F₂HC-, FH₂C-, F₃C-;

R² представляет собой водород, метил;

R³ представляет собой водород, фтор;

или их соль, в частности, их фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, в общей формуле A, R¹ имеет то же значение, которое определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, и

R² представляет собой водород;

R³ представляет собой фтор.

В другом варианте осуществления, в общей формуле А, R^1 имеет то же значение, которое определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, и

R^2 представляет собой метил;

R^3 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления, в общей формуле А, R^1 имеет то же значение, которое определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, и

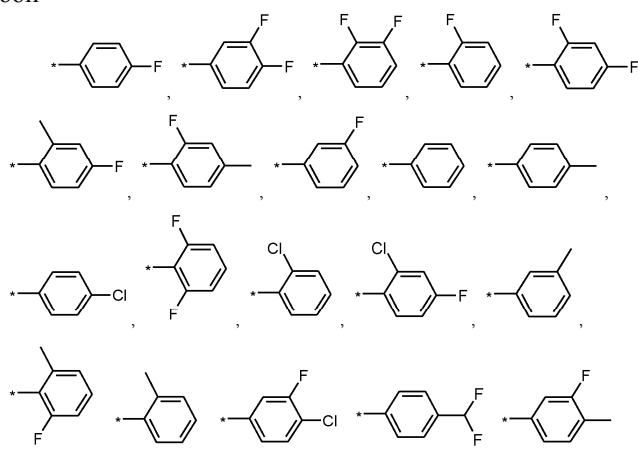
R^2 и R^3 представляют собой водород.

В другом варианте осуществления, в общей формуле А, R^2 и R^3 имеют то же значение, которое определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, и

R^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен посредством от 1 или 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, F_2HC- .

В другом варианте осуществления, в общей формуле А, R^2 и R^3 имеют то же значение, которое определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, и

R^1 представляет собой



Настоящее изобретение обеспечивает новые имидазопиридины общей формулы А, которые неожиданно являются сильными отрицательными аллостерическими модуляторами NR2B.

Другой аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой А в качестве отрицательных аллостерических модуляторов NR2B, имеющим подходящую мембранную проницаемость и отток *in vitro* от низкого до умеренного.

Другой аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой А в качестве отрицательных аллостерических модуляторов NR2B, имеющим высокую устойчивость к инактивации в процессе метаболизма в микросомах печени человека.

Другой аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой А в качестве отрицательных аллостерических модуляторов NR2B, имеющим подходящую мембранную проницаемость, отток *in vitro* от низкого до умеренного и высокую устойчивость к инактивации в процессе метаболизма в микросомах печени человека.

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

Дополнительный аспект в соответствии с настоящим изобретением относится к соединениям в соответствии с формулой А, предназначенным для применения для профилактики и/или лечения нарушений, связанных с отрицательными аллостерическими модуляторами NR2B.

Другой аспект изобретения относится к способам получения соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Получение.

Следующие схемы, посредством примера, в целом продемонстрируют, каким образом получают соединения в соответствии с общей формулой А, а также соответствующие промежуточные соединения. Заместители в сокращенном представлении могут быть такими, как определено выше, если не указано иное в контексте схем.

Схема 1

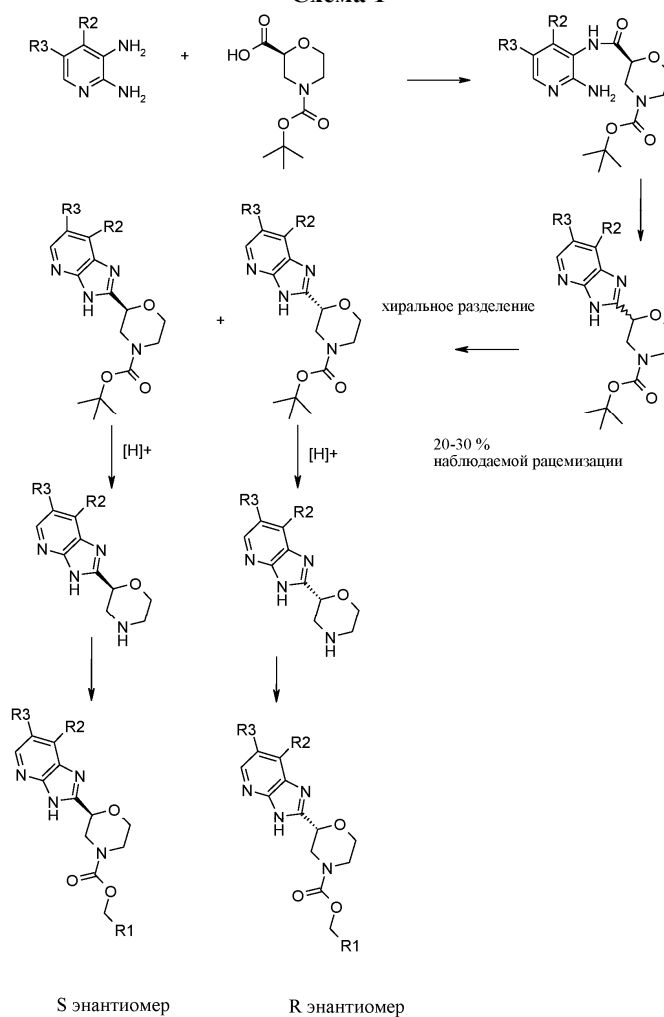
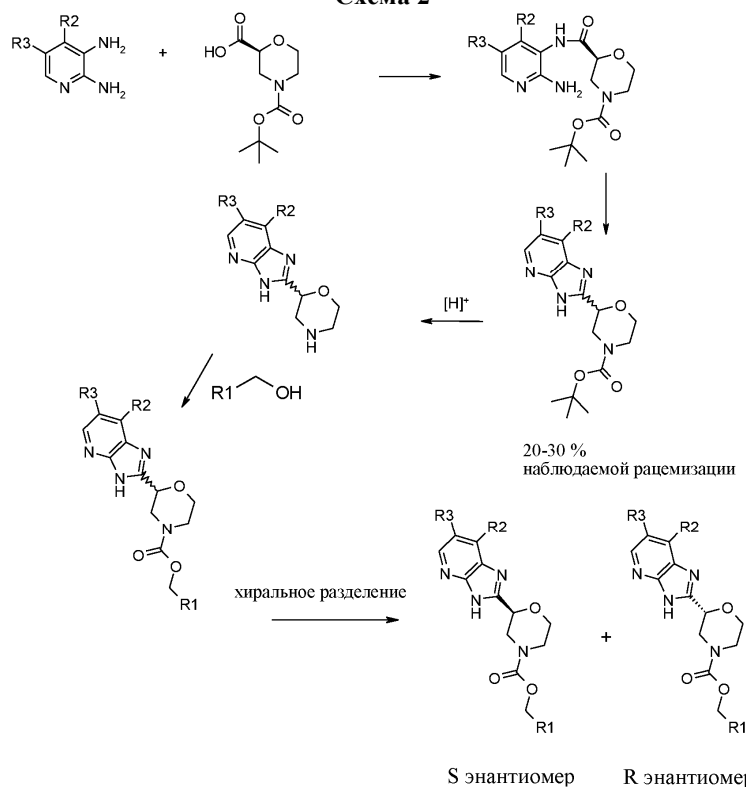


Схема 2



В качестве альтернативы, синтез в соответствии со схемами 1 и 2 может осуществляться посредст-

вом применения рацемического сложного 4-трет-бутилового эфира морфолин-2,4-дикарбоновой кислоты в качестве исходного материала.

Как схема 1, так и схема 2 могут успешно применяться для синтеза целевого соединения в граммовых количествах, начиная с 40 ммоль желаемого замещенного морфолина (рацемический или S энантиомер; примеры 3б, 3г, 3д в соответствии с экспериментальной частью), применяя избыток желаемого замещенного бензилового спирта, ДИПЭА (3 эквивалента), необходимый связующий компонент, такой как КДИ и ДМФ, в качестве растворителя.

Альтернативный синтез в граммовых количествах может осуществляться посредством применения соответствующего морфолина (рацемический или S энантиомер; 40 ммоль), ТЭА (2,5 эквивалента), небольшого избытка требуемого имидоилкарбоната и смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{ТГФ}$ в соотношении 1/1 в качестве растворителя.

На схеме 1 и 2 все заместители R^1 , R^2 и R^3 имеют значение, которое определено для общей формулы А, для всех вариантов осуществления изобретения, которые непосредственно относятся к нему, и в частности имеют значение, которое определено в формуле изобретения.

Общие определения.

Терминам, которые специально не определены в этой заявке, должны быть даны значения, которые будут даны им специалистом в данной области техники в соответствии с раскрытием и контекстом.

Когда соединение в соответствии с настоящим изобретением представлено в виде химического названия, а также в виде формулы, то в случае любого расхождения формула имеет преимущественную силу.

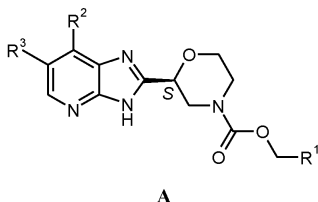
При этом звездочка в субформулах может применяться для обозначения связи, которая связана с основной молекулой или с заместителем, с которым она связана, как определено.

Термин "замещенный", как его используют в этой заявке, означает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме заменен в результате выбора из указанной группы, при условии, что число осуществимых валентностей указанного атома не превышено, и указанное замещение приводит к получению стабильного соединения.

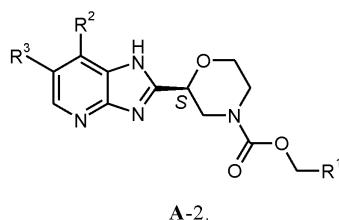
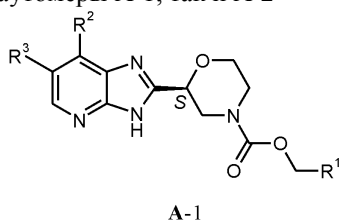
Стереохимия.

Если специально не указано иное, во всем описании и приложенной формуле изобретения данная химическая формула или название охватывают ротамеры, таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереоизомеры, E/Z изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси отдельных энантиомеров в различных пропорциях, смеси диастереоизомеров, или смеси любой из упомянутых выше форм, где такие изомеры и энантиомеры существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли.

Общая формула А



содержит как таутомеры А-1, так и А-2



Все соединения в соответствии с настоящим изобретением существуют в их таутомерных формах А-1 и/или А-2.

Соли.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в этой заявке для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые являются, в пределах здравого медицинского суждения, подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, или других проблем или осложнений, и соразмерны с разумным соотношением пользы/риска.

Как их используют в этой заявке, "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, где исходное соединение образует соль или комплекс с кислотой или основанием.

Примеры кислот, образующих фармацевтически приемлемую соль с исходным соединением, содержащим основной фрагмент, включают минеральные или органические кислоты, такие как бензол-

сульфоновая 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 фрагмент, включают Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-аргинин, 2,2'-иминобисэтанол, L-лизин, N-метил-D-глюкамин или трис(гидроксиметил)аминометан.

Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, посредством традиционных химических методов. Как правило, такие соли могут быть получены посредством реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений с достаточным количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол, или ацетонитрил, или их смесь. Соли других кислот, отличных от упомянутых выше, которые, например, являются полезными для очистки или выделения соединений в соответствии с настоящим изобретением (например, трифторацетатные соли), также являются частью изобретения.

Количественные определения биологической активности и данные

Перечень сокращений.

BCRP - белок резистентности рака молочной железы.

DMEM - среда Игла в модификации Дульбеккл.

FBS - фетальная бычья сыворотка.

FLIPR - спектрофотометр для чтения планшетов для визуализации флуоресценции.

HEK293 - клеточная линия, полученная из человеческих эмбриональных клеток почки.

HEPES - буфер гидроксиэтил-пиперазинэтан-сульфоновой кислоты.

MDCK - клетки Мадин-Дарби почек собак.

MDR1 - белок 1 множественной лекарственной устойчивости.

p-GP - P-гликопротеин.

Действие in-vitro.

Определение фармакологической активности in vitro.

Активность соединений в соответствии с изобретением может быть продемонстрирована с помощью следующих анализов клеток NMDA NR1/NR2b in vitro.

Метод.

Клеточную линию HEK293 человека с индуцируемой тетрациклином экспрессией рецептора NMDA NR1/NR2B применяли в качестве тест-системы для определения эффективности соединения и определения удельной активности. Клеточная линия была приобретена у компании ChanTest, каталожный № CT6121. Активность соединения определяли с помощью системы FLIPRtetra (компания Molecular Devices) посредством установления влияния соединений на концентрацию внутриклеточного кальция, вызванную агонизмом глицина/глутамата.

Культивирование клеток.

Клетки получали в виде замороженных клеток в крио флаконах, и хранили до применения, при температуре -150°C .

Клетки выращивали в культуральной среде (DMEM/F12, 10% FBS, 5 мкг/мл бластицидина, 150 мкг/мл зеоцина, 500 мкг/мл генетицина). При этом важно, чтобы плотность не превышала 80% конfluence монослоя. Для субкультивирования, клетки открепляли от культуральных матрасов посредством раствора Версена. Для анализа, клетки открепляли, промывали дважды индукционной средой (DMEM/F12 без глутамина, 10% FBS, 2 мкг/мл тетрациклина, 2 мМ кетамина) и высевали в 384-луночные планшеты с покрытием PureCoat amine (с положительно заряженными группами) (BD 359324, 50000 клеток на лунку в 50 мкл) за 48 ч до проведения анализа в индукционной среде.

Получение соединения.

Тестируемые соединения растворяли в 100% ДМСО с концентрацией 10 мМ, и на первой стадии разводили в ДМСО до концентрации 5 мМ, с последующими стадиями серийного разведения в 100% ДМСО. Кратность разведения и количество стадий разведения могут варьироваться в зависимости от потребностей. Обычно получали 8 разных концентраций при разведении 1:5 в двух повторностях, последующие промежуточные разведения (1:37,5) веществ проводили с использованием водного аналитического буфера (137 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 1,8 мМ CaCl, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, pH 7,4), что приводит к получению концентрации соединения, в 3 раза выше конечной исследуемой концентрации, и при этом ДМСО с концентрацией 2,7% приводит к получению во время анализа 0,9% конечной концентрации ДМСО.

Анализ с использованием FLIPR.

В день анализа клетки промывали 3 раза с использованием аналитического буфера, после промывания 10 мкл буфера оставляли в лунках. К клеткам добавляли 10 мкл загрузочного буфера для внесения Ca (компания AAT Bioquest), и планшеты инкубировали с закрытой крышкой на протяжении 60 мин при

к.т. К столбику 1-23 лунок планшета добавляли 20 мкл аналитического буфера, содержащего 60 мкМ глицина (конечная концентрация 20 мкМ) и 3 мкМ глутамата (конечная концентрация 1 мкМ). Флуоресценцию (указывающую на приток кальция в результате активации ионного канала NR1/NR2B) считывали на устройстве FLIPRtetra на протяжении 60 с, с целью мониторинга индуцированного глутаматом действия. По истечении 2 мин в лунки осторожно добавляли 20 мкл соединения или контроля (строка 1-22) в аналитическом буфере. Флуоресценцию считывали на устройстве FLIPR tetra на протяжении дополнительных 6 мин, с целью мониторинга индуцированного действия соединения после активации агонистами. Вычисляют среднее значение 2 исследований через 5 мин и через 5 мин 10 с после добавления соединения, и в дальнейшем применяют для вычисления ИК50. Каждый микротитрационный планшет для анализа содержал лунки (в столбике 23 или 24) с контролем ДМСО вместо соединения в качестве контроля для индуцированной глицином/глутаматом флуоресценции (контроли высокого уровня), и лунки с 1 мкМ эталонного NAM NR2B в качестве контролей низкого уровня (соединение 22; ссылка: Layton, Mark E и др., ACS Chemical Neuroscience, 2011, 2(7), 352-362).

Оценка данных и вычисление.

Файл выходных данных устройства для чтения планшетов содержит номер лунки и установленное среднее значение единиц флуоресценции. Для оценки данных и вычисления, измерение контроля низкого уровня было установлено как 0% контроля, и измерение контроля высокого уровня было установлено как 100% контроля. Значения ИК50 вычисляли, применяя стандартную четырехпараметрическую формулу логистической регрессии.

Расчет: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$, a = значение нижнего уровня, d = значение верхнего уровня; x = концентрация M ; c = ИК50 M ; b = наклон кривой.

Отрицательные аллостерические модуляторы NR2B, подпадающие под общую структуру А, и демонстрирующие низкое значение ИК50 являются предпочтительными.

Таблица 1

Аффинность in vitro соединений в соответствии с настоящим изобретением, как получено в результате FLIPR-анализа

Номер Примера	ИК50 [нМ]
1	409
2	83
4	228
6	475
8	404
9	293
10	156
11	55
12	73
13	122
14	121
15	93
16	104
17	76
18	54
19	128
24	748
25	477
26	78
27	95
28	42
31	132

Таблица 2

Аффинность in vitro соединений, являющихся ближайшим аналогом (примеры 1734, 1744, 1745, 1757, 1758, 1785 и 1790 в соответствии с WO 2016/29146), как получено в том же FLIPR-анализе, что и соединения в табл. 1

Номер Прмера в WO 2016/29146	ИК50 [нМ]
1734	>8885
1744	>8889
1745	>8898
1757	>8900
1758	>8884
1785	6200
1790	>8887

Анализ клеток MDCK MDR-1 (p-GP).

Кажущиеся коэффициенты проницаемости (Papp) соединений через монослой MDCK-MDR1 (MDCKII клетки, трансфицированные плазмидой экспрессии кДНК MDR1 человека) устанавливаются в апикально-базальном (AB) и базально-апикальном (BA) направлении.

Клетки MDCK-MDR1 (6×10^5 клеток/см²) высевали на фильтрующих элементах (компания Corning, система Transwell, поли-карбонат, размер пор 0,4 мкм), и культивировали на протяжении 9-10 дней. Соединения, растворенные в маточном растворе ДМСО (1-20 мМ), разбавляют водным буфером НТР-4 (128,13 мМ NaCl, 5,36 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 1,8 мМ CaCl₂, 4,17 мМ NaHCO₃, 1,19 мМ Na₂HPO₄, 0,41 мМ NaH₂PO₄, 15 мМ HEPES, 20 мМ глюкозы, pH 7,4), в который было добавлено 0,25% BSA, с тем, чтобы получить растворы для переноса (конечная концентрация: 1 или 10 мкМ, конечная концентрация ДМСО $\leq 0,5\%$). Раствор для переноса наносят на апикальную или базальную донорную часть для исследования А-В или В-А проницаемости, соответственно. При этом приемная часть содержит НТР-4 буфер, в который было добавлено 0,25% BSA. Образцы собирают от донора в начале и в конце исследования, и через разные промежутки времени на протяжении до 2 ч, а также из приемной части, для того, чтобы посредством метода ВЭЖХ-МС/МС провести измерение концентраций. Отобранные приемные объемы заменяют свежим приемным раствором. Коэффициент оттока вычисляют посредством деления значений Papp (b-a) на значения Papp (a-b). Результаты показаны в табл. 3.

Таблица 3

Прим.	средний Papp (a-b) [10 ⁻⁶ см/с]	коэффициент оттока
1	61	0,9
2	31,5	1,7
6	44,4	1,48
8	39	1,6
9	49	1,16
10	37	1,6
11	32	1,4
12	46	0,9
13	35	1,3
14	38	1,1
15	59	1,2
16	41	1,2
17	40	1,3
18	37	1,3
19	42	1,6
26	32	2
27	65	1,2
28	42	1,1
31	18	1,8

Приведенные выше экспериментальные результаты показали, что соединения в соответствии с настоящим изобретением являются сильными NAM NR2B, имеющими хорошую мембранную проницаемость и отток *in vitro* от низкого до умеренного.

Анализ клеток MDCK BCRP.

Кажущиеся коэффициенты проницаемости (Papp) соединений через монослои MDCK-BCRP (клетки MDCKII, трансфицированные плазмидой экспрессии кДНК BCRP человека) устанавливаются в апикально-базальном (AB) и базально-апикальном (BA) направлении.

Клетки MDCK-BCRP (6×10^5 клеток/см²) высевают на фильтрующих элементах (компания Corning, система Transwell, поликарбонат, размер пор 0,4 мкм), и культивировали на протяжении 9-10 дней. Соединения, растворенные в маточном растворе ДМСО (1-20 мМ), разбавляют водным буфером НТР-4 (128,13 мМ NaCl, 5,36 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 1,8 мМ CaCl₂, 4,17 мМ NaHCO₃, 1,19 мМ Na₂HPO₄, 0,41 мМ NaH₂PO₄, 15 мМ HEPES, 20 мМ глюкозы, pH 7,4), в который было добавлено 0,25% BSA, с тем, чтобы получить растворы для переноса (конечная концентрация: 1 или 10 мкМ, конечная концентрация ДМСО $\leq 0,5\%$). Раствор для переноса наносят на апикальную или базальную донорную часть для исследования А-В или В-А проницаемости, соответственно. Приемная часть содержит НТР-4 буфер, в который было добавлено 0,25% BSA. Образцы собирают от донора в начале и в конце исследования, и через разные промежутки времени на протяжении до 2 ч, а также из приемной части, для того, чтобы посредством метода ВЭЖХ-МС/МС (высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией) провести измерение концентраций. Отобранные приемные объемы заменяют свежим приемным раствором. Коэффициент оттока вычисляют посредством деления значений Papp (b-a) на значения Papp (a-b). Результаты показаны в табл. 4.

Таблица 4

Прим.	средний Papp (a-b) [10 ⁻⁶ см/с]	коэффициент оттока
1	38	2,4
2	34	2,9
8	46	1,8
10	40	2,2
11	63	1
12	69	1
13	72	0,9
14	68	1,2
15	33	2,8
16	49	2,1
17	37	2,5
18	53	1,2
19	61	1,6
26	24	2,7
27	24	5,2
28	56	1,2
31	85	0,7

Устойчивость к инактивации в процессе метаболизма.

Метаболическое разложение тестируемого соединения анализировали при температуре 37°C, используя объединенные микросомы печени человека. Конечный объем инкубирования, который составляет 60 мкл на контрольный момент времени, содержит буфер ТРИС, pH 7,6 при комнатной температуре (0,1 М), хлорид магния (5 мМ водного раствора), микросомальный белок (1 мг/мл для человека) и тестируемое соединение в конечной концентрации, составляющей 1 мкМ. После короткого периода предварительной инкубации при температуре 37°C, реакции инициировали посредством добавления бета-никотинамидадениндинуклеотидфосфата, восстановленной формы (NADPH, 1 мМ), и прекращали посредством переноса аликвоты в растворитель через различные моменты времени. После центрифугирования (10000 г, 5 мин), аликвоту супернатанта анализировали посредством метода ЖХ-МС/МС (жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией), с тем, чтобы определить количество исходного соединения. Период полувыведения определяли по наклону кривой полулогарифмического графика кривой концентрация-время. Результаты показаны в табл. 5.

Таблица 5

Прим.	Период полувыведения – t _{1/2} [мин] микросомы печени человека
1	38
2	76
4	24
6	40
8	14
9	22
10	12
11	24
12	36
13	37
14	27
15	86
16	>130
17	>130
18	51
19	130
26	>130
27	130
28	>130
31	16

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

- 1) отрицательная аллостерическая модуляция NR2B,
 - 2) благоприятная стабильность в микросомах печени человека, и
 - 3) отток *in vitro* от умеренного до низкого как на переносчиках MDR1, так и на переносчиках BCRP.
- Фармацевтическая композиция.

Подходящие препараты для приема соединений в соответствии с настоящим изобретением будут очевидны для специалистов в данной области, и включают, например, таблетки, драже, капсулы, суппозитории, таблетки для рассасывания, пастилки, растворы, сиропы, настойки, фильтр-пакетики, инъекционные растворы, растворы для ингаляций, порошки, и т.д. Содержание фармацевтически активного(-ых) соединения(-ий) может варьироваться в диапазоне от 0,1 до 95 мас.%, предпочтительно от 5,0 до 90

мас.% композиции в целом.

Подходящие таблетки могут быть получены, например, посредством смешивания соединения в соответствии с настоящим изобретением с известными вспомогательными веществами, например, инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, адъювантами, поверхностно-активными веществами, связующими веществами и/или скользящими веществами и прессования полученной смеси для образования таблеток.

Применение при лечении/способ применения.

Применения NAM NR2B в лечебных целях для человека были обобщены в обзорах Traynelis и др. (Traynelis и др., *Pharmacology Reviews*, 2010, 62:405), Beinат и др. (Beinат 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, которые полезны при лечении психических расстройств, заболеваний и состояний, где отрицательная аллостерическая модуляция NR2B имеет терапевтическую пользу, которые при этом включают: (1) расстройства настроения и аффективные расстройства настроения; (2) расстройства шизофренического спектра; (3) невротические, связанные со стрессом и соматизированные расстройства, в том числе тревожные расстройства; (4) расстройства психологического развития; (5) поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами; (6) расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ и аддитивные расстройства; (7) заболевания, связанные с симптомами негативной и позитивной валентности.

С точки зрения их фармакологического действия, соединения в соответствии с настоящим изобретением являются подходящими для применения при лечении расстройства, заболевания или состояния, выбранного из перечня, состоящего из:

(1) лечения расстройств настроения и аффективных расстройств настроения, в том числе биполярного расстройства I типа депрессивной, гипоманиакальной, маниакальной и смешанной формы; биполярного расстройства II типа; депрессивных расстройств, таких как единичный депрессивный эпизод или рекуррентное большое депрессивное расстройство, небольшое депрессивное расстройство, депрессивное расстройство с послеродовым началом, депрессивные расстройства с психотическими симптомами; большого депрессивного расстройства с или без сопровождающего тревожного дистресса, со смешанными проявлениями, меланхолическими проявлениями, атипичными проявлениями, соответствующими настроению психотическими проявлениями, не соответствующими настроению психотическими проявлениями, кататонией.

(2) лечения расстройств настроения, относящихся к шизофреническому спектру, а также других психотических расстройств, включая шизофрению и шизоаффективное расстройство с сопровождающими негативными и когнитивными симптомами.

(3) лечения нарушений, относящихся к невротическим, связанным со стрессом и соматизированным расстройствам, включая тревожные расстройства, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство с агорафобией или без нее, специфическую фобию, социальную фобию, хронические тревожные расстройства; обсессивно-компульсивное расстройство; реакции на сильный стресс и расстройства адаптации, таких как посттравматическое стрессовое расстройство; других невротических расстройств, таких как синдром деперсонализации-дереализации.

(4) лечения нарушений психологического развития, включая общие расстройства психологического развития, в том числе синдром Аспергера и синдром Ретта, аутические расстройства, детский аутизм и гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями, специфическое расстройство развития моторной функции, специфические расстройства развития учебных навыков, синдром дефицита внимания и гиперактивности.

(5) лечения поведенческих синдромов, связанных с физиологическими нарушениями и физическими факторами, включая психические и поведенческие расстройства, связанные с послеродовым периодом, в том числе постнатальная и послеродовая депрессия; расстройств пищевого поведения, в том числе нервной анорексии и нервной булимии, и других расстройств контроля над побуждениями.

(6) лечения расстройств, связанных с психоактивными веществами и вызывающих зависимость, которые представляют собой расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, вызванные употреблением алкоголя, каннабиса, галлюциногенов, стимуляторов, снотворных, табака.

(7) лечения заболеваний, связанных с симптомами негативной и позитивной валентности, в том числе ангедонии, продолжительного чувства угрозы и утраты, суицидальных мыслей.

Как их используют в этой заявке, если не будет не указано иное, термины "проведение лечения", "лечение" должны включать ведение и уход за субъектом-человеком или пациентом-человеком с целью борьбы с заболеванием, состоянием, или расстройством, и включают введение соединения в соответствии с настоящим изобретением для предотвращения появления симптомов или осложнений, облегчения симптомов или осложнений, или устранения заболевания, состояния, или расстройства.

Как его используют в этой заявке, если не будет не указано иное, термин "профилактика" должен включать (а) уменьшение частоты одного или нескольких симптомов; (б) уменьшение тяжести одного или нескольких симптомов; (в) задержание или предотвращение развития дополнительных симптомов; и/или (г) задержание или предотвращение развития расстройства или состояния.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы А или его фармацевтически приемлемую соль, предназначенные для применения при лечении и/или профилактике выше упомянутых состояний.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы А в соответствии с любым из предыдущих аспектов, отличающимся тем, что соединение формулы А применяют в дополнение к поведенческой терапии, ТМС (транскраниальной магнитной стимуляции), ЭКТ (электроконвульсивной терапии) и к другим видам терапий.

Комбинированная терапия.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут комбинироваться с другими вариантами лечения, известными для применения в данной области в связи с лечением любого из показаний, лечение которого рассматривается в соответствии с настоящим изобретением.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы А в соответствии с любым из предыдущих аспектов, отличающимся тем, что соединение формулы А принимают в дополнение к лечению одним или несколькими антидепрессантами, выбранными из перечня, состоящего из дулоксетина, эсциталопрама, бупропиона, венлафаксина, десвенлафаксина, сертралина, пароксетина, флуоксетина, вортиоксетина, миртазапина, циталопрама, вилазодона, тразодона, амитриптилина, кломипрамина, агомелатина, левомилнаципрана, соли лития, доксепина, нортриптилина. Термин "антидепрессант" означает любой фармацевтический агент или лекарственное средство, которые могут применяться для лечения депрессии или заболеваний, сопровождающихся депрессивными симптомами.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы А в соответствии с любым из предыдущих аспектов, отличающимся тем, что соединение формулы А принимают в дополнение к лечению одним или несколькими нейролептиками, выбранными из перечня, состоящего из арипипразола, палиперидона пальмитата, луразидона, кветиапина, рисперидона, оланзапина, палиперидона, брекспипразола, клозапина, азенапина, хлорпромазина, галоперидола, карипразина, zipрасидона, амисульприда, илоперидона, флуфеназина, блонансерина, арипипразола лауроксила. Термин "нейролептик" означает любой фармацевтический агент или лекарственное средство, которые могут 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, отличающимся тем, что соединение формулы А принимают в дополнение к лечению одним или несколькими психостимуляторами, выбранных из перечня, состоящего из лисдексамфетамина, метилфенидата, амфетамина, дексамфетамина, дексметилфенидата, армодафинила, модафинила. Термин "психостимулятор" означает любой фармацевтический агент или лекарственное средство, которые могут 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, отличающимся тем, что соединение формулы А принимают в дополнение к лечению ноотропными препаратами, выбранными из перечня, состоящего из оксирацетама, пирацетама, или продукта природного происхождения зверобой обыкновенный.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы А, которое принимают в дополнение к лечению одним или несколькими антидепрессантами, нейролептиками, психостимуляторами, ноотропными препаратами или продуктами природного происхождения в соответствии с любым из предыдущих аспектов, отличающимся тем, что комбинация соединения формулы и одного или нескольких антидепрессантов, нейролептиков, психостимуляторов, ноотропных препаратов или продуктов природного происхождения применяют в дополнение к поведенческой терапии, ТМС (транскраниальной магнитной стимуляции), ЭКТ (электроконвульсивной терапии) и к другим видам терапий.

Экспериментальная часть

Сокращения:

АЦН - ацетонитрил.

APCI - химическая ионизация при атмосферном давлении.

Вос - трет-бутилоксикарбонил.

КДИ - 1,1'-карбонилдиимидазол.

CO₂ - двуокись углерода.

Д - день.

ДХМ - дихлорметан.

ДИПЭ - диизопропиловый эфир.

ДИПЭА - диизопропилэтиламин.

ДМФ - диметилформамид.

ESI - электрораспылительная ионизация (в масс-спектрометрии)

EtOAc - этилацетат.

EtOH - этанол.

Прим. - пример.

ч - час(ы).

НАТУ - О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат.

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография.

ВЭЖХ-МС - высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией.

М - молярная концентрация (моль/л).

MeOH - метанол.

мин - минута(-ы).

МС - масс-спектрометрия.

MW - молекулярная масса.

NH₃ - аммиак.

PSI - фунт на квадратный дюйм.

кт - комнатная температура.

R_t - время удерживания.

scCO₂ - сверхкритический CO₂.

раств - растворитель.

TBTU - О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат.

ТЭА - триэтиламин.

TFA - трифторуксусная кислота.

ТГФ - тетрагидрофуран.

ТСХ - тонкослойная хроматография.

СФХ - сверхкритическая флюидная хроматография.

Сокращения в спектральных данных:

¹H-ЯМР - протонный ядерный магнитный резонанс.

уш. - уширенный.

δ - химический сдвиг.

д - дублет.

дд - двойной дублет.

дт - двойной триплет.

ДМСО-d₆ - гексадейтеродиметилсульфоксид.

H - протон.

Гц Герц (=1/секунда).

J - константа взаимодействия.

м - мультиплет.

м.д. - миллионные доли.

кв - квартет.

с - синглет.

т - триплет.

тд - тройной дублет.

Общая аналитика.

Все реакции проводили, применяя коммерчески доступные реагенты и растворители. Спектры ЯМР регистрировали на аппарате Bruker AVANCE IIIHD, 400 М, с использованием программного обеспечения TopSpin 3.2 pl6. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.), по сравнению с внутренним стандартом триметилсиланом в единицах δ. Отобранные данные представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность, константы взаимодействия (J), интегрирование. Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) осуществляли с использованием пластинок со слоем силикагеля 60 F254 компании Merck. Все соединения были представлены как одиночные пятна, используя при этом коротковолновой диапазон УФ излучения. Получали масс-спектры низкого разрешения, используя жидкостной хромато-масс-спектрометр (ЖХМС), который состоял из ЖХ (жидкостного хроматографа) серии Agilent 1100, соединенного с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 6130 (положительная электрораспылительная ионизация).

Методы.
ВЭЖХ-МС методы.
Метод 1.

Название метода:	Z003_S0
Описание устройства:	Agilent 1200 с DA- и MS-детектором
Колонка:	XBridge C18_3,0 x 30 мм_2,5 мкм
Изготовитель колонки:	Waters
Описание:	

Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [Вода 0,1 % NH ₃]	% 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.

Название метода:	Z011_S03
Описание устройства:	Agilent 1200 с DA- и MS-детектором
Колонка:	XBridge C18_3,0 x 30 мм_2,5 мкм
Изготовитель колонки:	Waters
Описание:	

Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [Вода 0,1 % NH ₃]	% 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	
Название метода: Z011_S03					
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

Метод 3.

Название метода:	004_CA10
Описание устройства:	Waters Acquity, детектор QDa
Колонка:	XBridge C18_3,0 x 30 мм_2,5 мкм
Изготовитель колонки:	Waters
Описание:	

Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [Вода 0,1 % NH ₃]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]	Обратное давление [PSI]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0	
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0	
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0	
1,6	95,0	5,0	1,5	60,0	

Метод 4.

Название метода:	Z018_S04
Описание устройства:	Agilent 1200 с DA- и MS-детектором
Колонка:	Sunfire C18_3,0 x 30 мм_2,5 мкм
Изготовитель колонки:	Waters
Описание:	

Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [Вода 0,1 % TFA]	% 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 хиральной СФХ.

Метод 5.

I_C2_20_MeOH_NH3_001.

Название метода:	I_C2_20_MEOH_NH3_001
Описание устройства:	Agilent 1260 SFC с детекторами DAD и ELSD
Колонка:	Lux® Cellulose-2_4,6 x 250 мм_5 мкм
Изготовитель колонки:	Phenomenex

Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO2]	% Раств. [МЕОН 20 mM NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]	Обратное давление [PSI]
0,0	80,0	20,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	80,0	20,0	4,0	40,0	2175,0

Метод 6.

I_C4_20_MeOH_NH3_001.

Название метода:	I_C4_20_MEOH_NH3_001
Описание устройства:	Agilent 1260 SFC с детекторами DAD и ELSD
Колонка:	Lux® Cellulose-4_4,6 x 250 мм_5 мкм
Изготовитель колонки:	Phenomenex

Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO2]	% Раств. [МЕОН 20 mM NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]	Обратное давление [PSI]
0,0	80,0	20,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	80,0	20,0	4,0	40,0	2175,0

Метод 7.

I_C4_30_MeOH_NH3_001.

Название метода:	I_C4_30_MEOH_NH3_001
Описание устройства:	Agilent 1260 SFC с детекторами DAD и ELSD
Колонка:	Lux® Cellulose-4_4,6 x 250 мм_5 мкм
Изготовитель колонки:	Phenomenex

Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO2]	% Раств. [МЕОН 20 mM NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]	Обратное давление [PSI]
0,0	70,0	30,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	70,0	30,0	4,0	40,0	2175,0

Метод 8.

I_IA_35_МЕОН_НН₃_001.

Название метода:	I_IA_35_МЕОН_НН ₃ _001
Описание устройства:	Agilent 1260 SFC с детекторами DAD и MC
Колонка:	Chiralpak® IA_4,6 x 250 мм_5 мкм
Изготовитель колонки:	Daicel

Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [МЕОН 20мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]	Обратное давление [PSI]
0,0	65,0	35,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	65,0	35,0	4,0	40,0	2175,0

Метод 9.

I_C4_30_ЕТОН_НН₃_001.

Название метода:	I_C4_30_ЕТОН_НН ₃ _001
Описание устройства:	Agilent 1260 SFC с детекторами DAD и ELSD
Колонка:	Lux® Cellulose-4_4,6 x 250 мм_5 мкм
Изготовитель колонки:	Phenomenex

Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [ЕТОН 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]	Обратное давление [PSI]
0,0	70,0	30,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	70,0	30,0	4,0	40,0	2175,0

Метод 10.

I_IG_40_МЕОН_НН₃_001.

Название метода:	I_IG_40_МЕОН_НН ₃ _001
Описание устройства:	Agilent 1260 SFC с детекторами DAD и MC
Колонка:	Chiralpak®-IG_4,6 x 250 мм_5 мкм
Изготовитель колонки:	Daicel

Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [ЕТОН 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп. [°C]	Обратное давление [PSI]
0,0	60,0	40,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	60,0	40,0	4,0	40,0	2175,0

Метод 11.

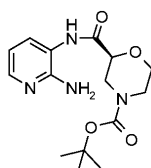
I_SA_15_МЕОН_НН₃_001.

Название метода:	I_SA_15_МЕОН_НН ₃ _001
Описание устройства:	Agilent 1260 SFC с детекторами DAD и MC
Колонка:	CHIRAL ART® Amylose SA_4,6 x 250 мм_5 мкм
Изготовитель колонки:	YMC

Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [ЕТОН 20 мМ NH ₃]	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

Получение промежуточных соединений.

Пример 1a.



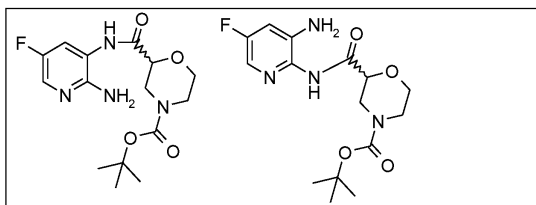
Сложный 4-трет-бутиловый эфир S-морфолин-2,4-дикарбоновой кислоты (10 г, 43,2 ммоль) растворяли в ДМФ (120 мл), и температуру понижали до 0°C; был добавляли TBUTU, и смесь перемешивали 15

мин перед добавлением ТЭА (12,05 мл) и 2,3-диаминопиридин (4,7 г; 43,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 20 ч при комнатной температуре перед обработкой: ДМФ удаляли в условиях пониженного давления; сырой продукт разводили EtOAc (300 мл) и водой (100 мл), и затем фильтровали через стеклянный фильтр. Органическую фазу отделяли и промывали 5%-м водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл). Раствор гидрокарбоната натрия обратно экстрагировали с использованием 100 мл EtOAc, органические фазы объединяли вместе, и сушили над Na₂SO₄. Остаток, который получали после выпаривания растворителей, очищали посредством флэш-хроматографии, применяя EtOAc/MeOH/NH₄OH (97/3/0,3). Получали 11,5 г.

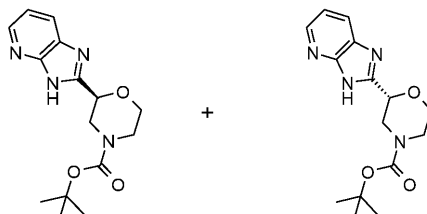
ВЭЖХ-МС; Метод : Z011_S03; R _t [мин] : 0,82	МС:323 (M+H) ⁺
Rt хиральной СФХ Метод: I_C2_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [мин]: R-энантиомер 2,90; 4,7 % (площадь пика)
Rt хиральной СФХ Метод: I_C2_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [мин]: S-энантиомер 3,38; 95,3 % (площадь пика)

Пример 16.

Соединение примера 16 было получено по аналогии с примером 1а. Исходные материалы: сложный 4-трет-бутиловый эфир морфолин-2,4 дикарбоновой кислоты (550 мг, 2,4 ммоль), 2,3-диамино-5-фторпиридин (340 мг; 2,7 ммоль), TBTU (850 мг, 2,6 ммоль) и ТЭА (1,0 мл, 7,2 ммоль) в ДМФ (5 мл). Получали 580 мг.

	
ВЭЖХ-МС; Метод : Z018_S04; R _t [мин] : 0,79/0,87	МС:323 (M+H) ⁺

Пример 2а.



Соединение Примера 1а (11,5 г, 35,67 ммоль) растворяли в ДМФ (100 мл), добавляли CsF (7 г, 50 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 28 ч при температуре 100°C. Температуру понижали при комнатной температуре, и в условиях пониженного давления удаляли ДМФ; сырой продукт разводили EtOAc (250 мл) и водой (50 мл), органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄. Сырой продукт, который получали после выпаривания растворителя, очищали посредством флэш-хроматографии (ДХМ 95/MeOH 5/NH₄OH 0,5), в результате чего получали 5,2 г желаемого соединения.

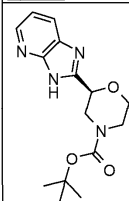
ВЭЖХ-МС; Метод : Z011_S03; R _t [мин] : 0,77	МС:305 (M+H) ⁺ ; 249 (M+H-изобутен) ⁺
Rt хиральной СФХ Метод: I_C2_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [мин]: S-энантиомер 283; 81,75 %
Rt хиральной СФХ Метод: I_C2_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [мин]: R-энантиомер 3,63 мин; 18,2 5%

Аналитическая СФХ показала, что произошла частичная рацемизация (энантиомерный избыток 63,5%); 5,2 г подвергали хиральной препаративной СФХ хроматографии.

Условия препаративной СФХ:

Колонка	Lux®Cellulose-4 21,2x250 мм 5 мкм
Растворители:	
scCO ₂	80 %
MeOH 20 мМ NH ₃	20 %
Регулятор обратного давления	150 бар
Температура	40
Скорость потока	60 мл/мин
Концентрация пробы	50 мг/мл
Растворитель пробы	MeOH
Объем вводимой пробы	200 мкл
Длина волны детектора	254 нм
Устройство	Jasco Rockclaw 150

Пример 2б: после разделения посредством препаративной СФХ получали 3,37 г

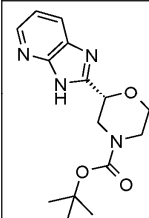


ВЭЖХ-МС; Метод : Z011_S03; R_t [мин] : 0,76 МС: 305 (M+H)⁺; 249 (M+H-изобутен)⁺

Rt хиральной СФХ
Метод: I_C4_20_MeOH_NH₃_001.M Rt [мин]: 2,30

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆); δ м.д.: 1,44 (с, 9 H); 3,04 (уш. с, 1 H); 3,17 (уш. с, 1 H); 3,68 (тд, J=11,43, 2,65 Гц, 1 H); 3,82 (уш. д, J=13,39 Гц, 1 H); 3,94 - 4,08 (м, 1 H); 4,22 (уш. д, J=12,88 Гц, 1 H); 4,76 (дд, J=10,23, 2,91 Гц, 1 H); 7,22 (дд, J=7,83, 4,80 Гц, 1 H); 7,93 (уш. д, J=7,58 Гц, 1 H); 8,33 (дд, J=4,80, 1,26 Гц, 1 H)

Пример 2в: после разделения посредством препаративной СФХ получали 0,75 г



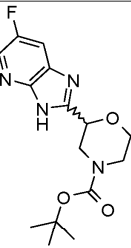
ВЭЖХ-МС; Метод : Z011_S03; R_t [мин] : 0,76 МС: 305 (M+H)⁺; 249 (M+H-изобутен)⁺

Хиральная СФХ;
Метод: I_C4_20_MeOH_NH₃_001.M Rt [мин]: 2,86

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆); δ м.д.: 1,44 (с, 9 H); 3,04 (уш. с, 1 H); 3,17 (уш. с, 1 H); 3,68 (тд, J=11,43, 2,65 Гц, 1 H); 3,82 (уш. д, J=13,39 Гц, 1 H); 3,94 - 4,08 (м, 1 H); 4,22 (уш. д, J=12,88 Гц, 1 H); 4,76 (дд, J=10,23, 2,91 Гц, 1 H); 7,22 (дд, J=7,83, 4,80 Гц, 1 H); 7,93 (уш. д, J=7,58 Гц, 1 H); 8,33 (дд, J=4,80, 1,26 Гц, 1 H)

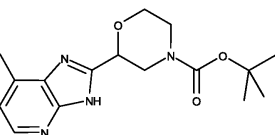
Пример 2г.

Соединение примера 1б (580 мг; 1,7 ммоль) и K₂ВO₃ (300 мг; 2,2 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) перемешивали при температуре 80°C на протяжении 6 ч, при температуре окружающей среды на протяжении 3 дней, и с обратным холодильником на протяжении 5 ч. Затем добавляли дополнительный K₂ВO₃ (300 мг; 2,2 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником на протяжении 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавления АЦН, и фильтрования, фильтровую жидкость упаривали, и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C-18 X-Bridge; 50°C; H₂O+0,15% аммиак:ацетонитрил=85:15->65:35), в результате чего получали 440 мг желаемого продукта.

	
ВЭЖХ-МС; Метод : Z018_S04; R _t [мин] : 0,88	МС: 321 (М+Н) ⁺ ; 267 (М+Н-изобутен) ⁺
Хиральная СФХ; Метод: I_SA_15_MeOH_NH ₃ _001	R _t : 1,82 мин (39,5 %) и 2,48 мин (60,5 %)
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 1,44 (с, 9 H); 2,91 – 3,11 (м, 1 H); 3,12 – 3,24 (м, 1 H); 3,67 (тд, <i>J</i> =11,44, 2,72 Гц, 1 H); 3,81 (уш. д, <i>J</i> =13,31 Гц, 1H); 4,00 (уш. д, <i>J</i> =10,90 Гц, 1 H); 4,21 (уш. д, <i>J</i> =12,55 Гц, 1 H); 4,75 (дд, <i>J</i> =10,27, 3,04 Гц, 1 H); 7,80 – 7,94 (м, 1 H); 8,33 (с, 1 H); 13,18 (уш. с, 1 H)	

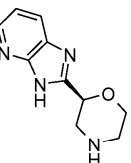
Пример 2д.

Смесь из 2,3-диамино-4-метил-пиридина (85 мг; 0,69 ммоль), [(трет-бутоксикарбонил]морфолин-2-карбоновой кислоты (150 мг; 0,65 ммоль), ТВТУ (220 мг; 0,69 ммоль) и ТЭА (300 мкл; 2,2 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при температуре окружающей среды на протяжении 30 мин. Затем добавляли уксусную кислоту (2 мл), и смесь перемешивали на протяжении 16 ч при температуре 100°C. После добавления диоксана, сушили сублимацией, остаток растворяли в метаноле, добавляли несколько капель конц. аммиака фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C-18 X-Bridge; 50°C; H₂O+0,15% аммиак:ацетонитрил=82:18->62:38), в результате чего получали 120 мг (58%) желаемого продукта.

	
ВЭЖХ-МС (Z011_S03); R _t [мин]: 0,80	МС: 319 (М+Н) ⁺

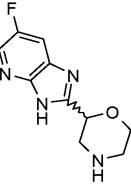
Пример 3б.

Соединение примера 2б (1,3 г; 4,27 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл), и реакционную смесь охлаждали при температуре 0°C; добавляли HCl (5,34 мл; 4N раствор в диоксане), и через 15 мин температуру повышали при кт. Реакционную смесь перемешивали 15 ч; ДХМ упаривали в условиях пониженного давления при температуре 35°C. Получали 1,15 г желаемого продукта (пример 3б).

	
ВЭЖХ-МС; Метод : Z011_S03; R _t [мин] : 0.18	МС: 205 (М+Н) ⁺
Хиральная СФХ	R _t [мин]: 3,82
Метод: I_IA_35_MeOH_NH ₃ _001.M	

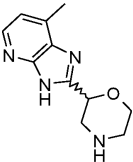
Пример 3г.

Соединение примера 3г получали по аналогии с примером 3б. Исходные материалы: соединение примера 2г (440 мг, 1,4 ммоль) и HCl (8 мл, 1N раствор в диоксане) в диоксане (4 мл). Получали: 400 мг.

	
ВЭЖХ-МС; Метод : Z011_S03; R _t [мин] : 0,16	МС: 223 (М+Н) ⁺

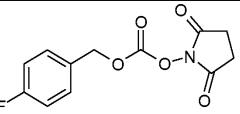
Пример 3д.

Соединение примера 2д (120 мг; 0,69 ммоль) смешивали с хлоридом водорода в диоксане (4N; 10 мл), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды на протяжении 16 ч. Смесь упаривали в вакууме, и остаток (110 мг) применяли без последующей очистки.

	
ВЭЖХ-МС (Z011_S03): R _t [мин]: 0,51	МС: 219 (M+H) ⁺

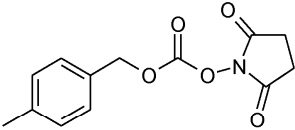
Пример 4а.

Смесь из (4-фторфенил)метанола (3,0 г, 23,8 ммоль) и N,N'-дисукцинимидилкарбоната (6,1 г, 23,8 ммоль) с 4-идметиламинопиридином (1,1 г, 9,0 ммоль) в ДХМ (30 мл) и ацетонитриле (30 мл) перемешивали на протяжении 16 ч при температуре окружающей среды. После добавления большего количества ДХМ, смесь бы экстрагировали с использованием воды, соляной кислоты (0,5N) и водного раствора Na₂CO₃ (1N), водные фазы экстрагировали с использованием ДХМ, и органические фазы сушили над MgSO₄. После выпаривания в вакууме, остаток перемешивали с диэтилэфиром и упаривали. Полученное твердое вещество снова перемешивали с диэтилэфиром, фильтровали, сушили в вакууме, и применяли без последующей очистки. Полученное количество: 4,7 г.

	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z018_S04 R _t [мин]: 0,94	МС: 267 (M+H) ⁺
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д.: 2,81 (с, 4 Н); 5,39 (с, 2 Н); 7,27 (т, J=8,30 Гц, 2 Н); 7,53 (т, J=646 Гц, 2 Н)	

Пример 4б.

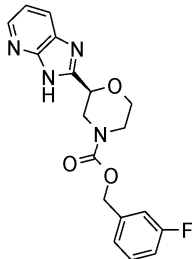
Соединение примера 4б получали по аналогии с примером 4а. Исходные материалы: п-толилметанол (10,0 г, 81,9 ммоль), N,N'-дисукцинимидилкарбонат (21,0 г, 81,6 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,5 г, 12,3 ммоль) в ДХМ (100 мл) с АЦН (100 мл). Получали: 17,1 г.

	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z018_S04 R _t [мин]: 0,98	МС: 296 (M+H+MeOH) ⁺
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д.: 2,32 (м, 3Н); 2,80 (с, 4 Н); 5,34 (с, 2 Н); 7,24 (д, J=7,98 Гц, 2 Н); 7,34 (д, J=8,11 Гц, 2 Н)	

Примерные варианты осуществления

Пример 1.

(3-фторфенил)метанол (95,5 мг; 0,76 ммоль) и КДИ (123 мг; 0,76 ммоль) смешивали вместе в ДМФ (3 мл); реакционную смесь нагревали при температуре 50°C в течение 30 мин; затем последовательно добавляли соединение примера 3б (70 мг; 0,25 ммоль) и ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 17 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и остаток разводили с 1 мл смеси MeOH/вода (1/1) перед фильтрованием, и разделяли посредством препаративной ВЭЖХ. Получали 45 мг желаемого соединения.

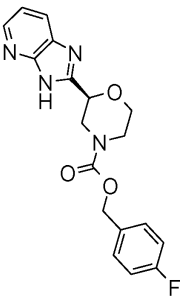
	
Пример 1	
ВЭЖХ-МС; Метод: Z003_S05; R _t [мин]: 0,99	МС: 357 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ; Метод: I_C4_30_MEON_NH3_001	R _t [мин]: 2,60
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д.: 3,02 - 3,23 (м, 1 Н); 3,73 (тд, J=11,37, 2,72 Гц, 1 Н); 3,89 (уш. д, J=11,66 Гц, 1 Н); 4,02 (уш. д, J=11,41 Гц, 1 Н); 4,30 (уш. д, J=13,31 Гц, 1 Н); 4,84 (дд, J=10,01, 2,66 Гц, 1 Н); 5,12 - 5,20 (м, 2 Н); 7,13 - 7,27 (м, 4 Н); 7,43 (тд, J=7,98, 6,21 Гц, 1 Н); 7,93 (уш. д, J=7,60 Гц, 1 Н); 8,33 (дд, J=4,75, 1,20 Гц, 1 Н); 13,01 (уш. с, 1 Н)	

Пример 2.

Соединение примера 2 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 3б (70 мг; 0,25 ммоль), (4-фторфенил)метанол (82,3 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76

ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

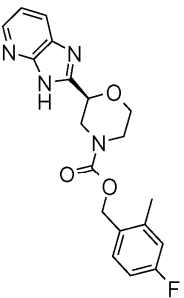
Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 50 мг.

	
Пример 2	
ВЭЖХ-МС: Метод : Z003_S05; R _t [мин]: 0,98	МС: 357 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ; Метод: I C4_30_EtOH_NH_001	R _t [мин]: 2,61
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ м.д.: 3,03 - 3,22 (м, 1 H); 3,67 - 3,77 (м, 1 H); 3,87 (уш. д, J=13,64 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,37 Гц, 1 H); 4,28 (уш. д, J=12,63 Гц, 1 H); 4,82 (дд, J=10,11, 2,78 Гц, 1 H); 5,09 - 5,16 (м, 2 H); 7,17 - 7,24 (м, 3 H); 7,47 (дд, J=8,46, 5,68 Гц, 2 H); 7,93 (уш. д, J=6,82 Гц, 1 H); 8,33 (д, J=3,79 Гц, 1 H); 12,99 (уш. с, 1 H)	

Пример 4.

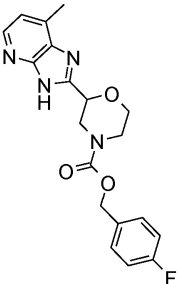
Соединение примера 4 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 3б (70 мг; 0,25 ммоль), (4-фтор-2-метилфенил)метанол (106 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 35 мг.

	
Пример 4	
ВЭЖХ-МС: Метод : Z003_S05; R _t [мин]: 1,04	МС: 371 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ; Метод: I C4_30_MeOH_NH3_001	R _t [мин]: 2,58
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ м.д.: 2,34 (с, 3 H); 3,04 - 3,21 (м, 1 H); 3,71 (br t, J=10,39 Гц, 1 H); 3,85 (уш. д, J=13,31 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,15 Гц, 1 H); 4,25 (уш. с, 1 H); 4,81 (дд, J=10,08, 2,98 Гц, 1 H); 5,08 - 5,16 (м, 2 H); 6,98 - 7,11 (м, 2 H); 7,22 (дд, J=7,98, 4,82 Гц, 1 H); 7,39 (дд, J=8,36, 6,21 Гц, 1 H); 7,92 (уш. д, J=7,48 Гц, 1 H); 8,32 (дд, J=4,69, 1,14 Гц, 1 H); 13,00 (уш. с, 1 H)	

Пример 5.

Смесь из продукта примера 3д (50 мг; 0,17 ммоль), примера 4а (50 мг; 0,19 ммоль), и ТЭА (100 мкл; 0,72 ммоль) в ТГФ (4 мл) и ацетонитриле (4 мл) нагревали до появления конденсата, и перемешивали при температуре окружающей среды без дополнительного нагревания на протяжении 30 мин. Смесь упаривали в вакууме, и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 35,7 мг желаемого продукта.

		
Пример 5		
ВЭЖХ-МС (004_СА10): R _t [мин]: 0,65	МС: 371 (M+H) ⁺	
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ м.д.: 2,52 - 2,55 (м, 3 H); 2,99 - 3,22 (м, 1 H); 3,45 - 3,77 (м, 2 H); 3,88 (уш. д, <i>J</i> =13,56 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, <i>J</i> =11,53 Гц, 1 H); 4,26 (уш. д, <i>J</i> =12,29 Гц, 1 H); 4,79 (дд, <i>J</i> =10,20, 2,85 Гц, 1 H); 5,08 - 5,17 (м, 2 H); 7,04 (дд, <i>J</i> =4,82, 0,63 Гц, 1 H); 7,20 (т, <i>J</i> =8,36 Гц, 2 H); 7,46 (т, <i>J</i> =6,13 Гц, 2 H); 8,18 (д, <i>J</i> =4,82 Гц, 1 H)		

Образец продукта примера 5 (34 мг) отделяли посредством хиральной хроматография (СФХ), чтобы получить соединение примера 6.

Препаративные условия:

Колонка	Chiralpak® IG 10 x 250 mm 5 мкм
Растворители:	
scCO ₂	60 %
MeOH 20 mM NH ₃	40 %
Регулятор обратного давления	120 бар
Температуру	40 °С
Скорость потока	10 мл/мин
Концентрация пробы	6 мг/мл
Растворитель пробы	MeOH:ДХМ 1:1
Объем вводимой пробы	300 мкл
Длина волны детектора	220 нм
Устройство	Mini Gram

Пример 6.

Получали: 16 мг.

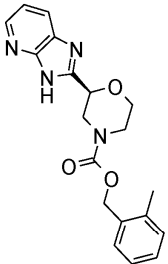
Пример 6

Хиральная СФХ, Метод: IG_40_МЕОН_NH ₃ _001	R _t : 3,61 мин
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ м.д.: 2,52 - 2,54 (м, 3 H); 3,08 - 3,25 (м, 1 H); 3,35 - 3,47 (м, 1 H); 3,71 (br t, <i>J</i> =10,61 Гц, 1 H); 3,88 (уш. д, <i>J</i> =13,14 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, <i>J</i> =10,86 Гц, 1 H); 4,26 (уш. д, <i>J</i> =11,87 Гц, 1 H); 4,79 (уш. д, <i>J</i> =8,34 Гц, 1 H); 5,09 - 5,16 (м, 2 H); 7,03 (д, <i>J</i> =4,80 Гц, 1 H); 7,20 (т, <i>J</i> =8,84 Гц, 2 H); 7,46 (дл, <i>J</i> =8,46, 5,68 Гц, 2 H); 8,18 (уш. д, <i>J</i> =4,04 Гц, 1 H); 12,98 (уш. с, 1 H)	

Пример 8.

Пример 8 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 3б (70 мг; 0,25 ммоль), о-толил-метанол (92,6 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

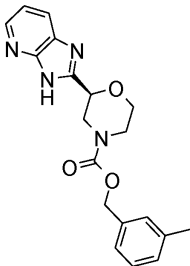
Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 38 мг.

	
Пример 8	
ВЭЖХ-МС: Метод: Z003_S05; R _t [мин]: 1,03	МС: 353 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_МeOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 3,14
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ м.д.: 2,32 (с, 3 H); 3,03 - 3,22 (м, 1 H); 3,66 - 3,78 (м, 1 H); 3,87 (уш. д, J=13,56 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,41 Гц, 1 H); 4,17 - 4,37 (м, 1 H); 4,82 (дд, J=10,08, 2,98 Гц, 1 H); 5,15 (д, J=1,77 Гц, 2 H); 7,17 - 7,27 (м, 4 H); 7,34 (д, J=7,35 Гц, 1 H); 7,92 (уш. д, J=7,48 Гц, 1 H); 8,32 (дд, J=4,63, 1,08 Гц, 1 H); 13,00 (уш. с, 1 H)	

Пример 9.

Соединение примера 9 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 3б (70 мг; 0,25 ммоль), м-толилметанол (91,2 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИ-ПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

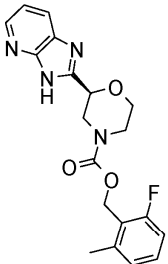
Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали 49 мг.

	
Пример 9	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z003_S05; R _t [мин]: 1,04;	МС: 353 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_МeOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 3,17
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ м.д.: 2,30 - 2,40 (м, 3 H); 3,00 - 3,22 (м, 1 H); 3,41 - 3,76 (м, 1 H); 3,88 (уш. д, J=13,56 Гц, 1 H); 4,02 (уш. д, J=11,15 Гц, 1 H); 4,29 (уш. д, J=13,18 Гц, 1 H); 4,82 (дд, J=10,14, 2,91 Гц, 1 H); 5,06 - 5,14 (м, 2 H); 7,13 - 7,29 (м, 5 H); 7,92 (уш. д, J=7,48 Гц, 1 H); 8,32 (дд, J=4,69, 1,14 Гц, 1 H); 13,00 (уш. с, 1 H)	

Пример 10.

Соединение примера 10 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 3б (70 мг; 0,25 ммоль), (2-фтор-6-метилфенил)метанол (106 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 25 мг.

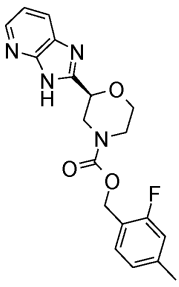
	
Пример 10	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z003_S05; R _t [мин]: 1,03	МС: 371 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_20_МeOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 2,68
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ м.д.: 2,40 (с, 3 H); 3,03 - 3,20 (м, 1 H); 3,61 - 3,76 (м, 1 H); 3,82 (уш. с, 1 H); 3,98 (уш. с, 1 H); 4,18 (уш. с, 1 H); 4,79 (уш. д, J=7,86 Гц, 1 H); 5,17 - 5,23 (м, 2 H); 7,03 - 7,12 (м, 2 H); 7,21 (дд, J=7,92, 4,75 Гц, 1 H); 7,32 (тд, J=7,86, 6,21 Гц, 1 H); 7,92 (уш. д, J=6,72 Гц, 1 H); 8,32 (уш. д, J=4,06 Гц, 1 H); 12,98 (уш. с, 1 H)	

Пример 11.

Соединение примера 11 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 3б (70 мг; 0,25 ммоль), (2-фтор-4-метилфенил)метанол (106 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг;

0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

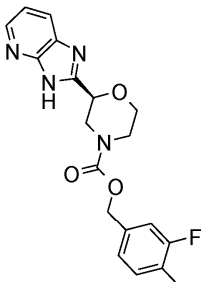
Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 49 мг.

	
Пример 11	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z003_S05; R _t [мин] : 1,06	МС: 371 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_МeOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 2,89
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 2,25 - 2,34 (м, 3 H); 3,01 - 3,20 (м, 1 H); 3,39 - 3,75 (м, 1 H); 3,76 - 3,91 (м, 1 H); 4,01 (уш. д, J=9,76 Гц, 1 H); 4,16 - 4,35 (м, 1 H); 4,80 (дд, J=10,27, 2,91 Гц, 1 H); 5,10 - 5,19 (м, 2 H); 7,00 - 7,12 (м, 2 H); 7,22 (дд, J=7,98, 4,69 Гц, 1 H); 7,37 (т, J=7,86 Гц, 1 H); 7,92 (уш. д, J=7,35 Гц, 1 H); 8,32 (дд, J=4,63, 1,08 Гц, 1 H); 13,00 (уш. с, 1 H)	

Пример 12.

Соединение примера 12 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (3-фтор-4-метил-фенил)метанол (106 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

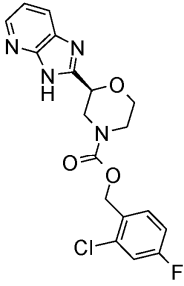
Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали 38 мг.

	
Пример 12	
ВЭЖХ-МСМетод): Z003_S05; R _t [мин]: 1,06	МС: 371 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_МeOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 2,85
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 2,23 (с, 3 H); 3,05 - 3,25 (м, 1 H); 3,72 (тд, J=11,31, 2,65 Гц, 1 H); 3,88 (уш. д, J=13,14 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,12 Гц, 1 H); 4,28 (уш. д, J=13,39 Гц, 1 H); 4,82 (дд, J=10,10, 2,78 Гц, 1 H); 5,06 - 5,15 (м, 2 H); 7,12 - 7,31 (м, 4 H); 7,93 (уш. д, J=7,33 Гц, 1 H); 8,33 (д, J=3,54 Гц, 1 H); 12,99 (уш. с, 1 H)	

Пример 13.

Соединение примера 13 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (2-хлор-4-фторфенил)метанол (121,7 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

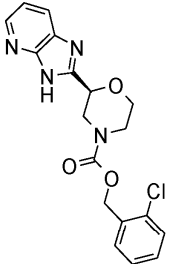
Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 52 мг.

	
Пример 13	
ВЭЖХ-МС (Метод): Z003_S05; R _t [мин]: 1,06	МС: 391 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 2,81
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 3,07 - 3,25 (м, 2 H); 3,67 - 3,78 (м, 1 H); 3,86 (уш. д, <i>J</i> =13,14 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, <i>J</i> =11,12 Гц, 1 H); 4,26 (уш. д, <i>J</i> =13,39 Гц, 1 H); 4,83 (дд, <i>J</i> =9,98, 2,65 Гц, 1 H); 5,15 - 5,23 (м, 2 H); 7,20 - 7,29 (м, 2 H); 7,50 (дд, <i>J</i> =8,84, 2,53 Гц, 1 H); 7,61 (т, <i>J</i> =6,91 Гц, 1 H); 7,92 (уш. д, <i>J</i> =7,83 Гц, 1 H); 8,33 (д, <i>J</i> =3,54 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Пример 14.

Соединение примера 14 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (2-хлорфенил)метанол (108 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

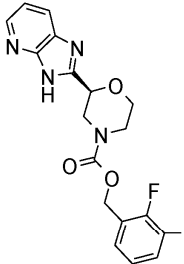
Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 54 мг.

	
Пример 14	
ВЭЖХ-МС, Метод : Z003_S05; R _t [мин] : 1,04	МС: 373 (M +H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 3,46
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 3,04 - 3,24 (м, 1 H); 3,73 (тд, <i>J</i> =11,31, 2,47 Гц, 1 H); 3,89 (уш. д, <i>J</i> =13,18 Гц, 1 H); 4,02 (уш. д, <i>J</i> =11,41 Гц, 1 H); 4,29 (уш. д, <i>J</i> =13,05 Гц, 1 H); 4,84 (дд, <i>J</i> =10,08, 2,72 Гц, 1 H); 5,17 - 5,27 (м, 2 H); 7,22 (дд, <i>J</i> =7,98, 4,69 Гц, 1 H); 7,35 - 7,43 (м, 2 H); 7,46 - 7,58 (м, 2 H); 7,93 (уш. д, <i>J</i> =7,48 Гц, 1 H); 8,33 (дд, <i>J</i> =4,63, 1,08 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Пример 15.

Соединение примера 15 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (2,3-дифторфенил)метанол (85,2 мкл мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 50 мг.

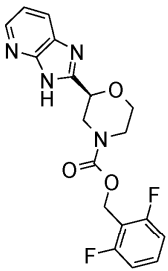
	
Пример 15	
ВЭЖХ-МС, Метод : Z003_S05; R _t [мин] : 1,00	МС: 375 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 2,36
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 3,04 - 3,23 (м, 1 H); 3,72 (br t, <i>J</i> =10,33 Гц, 1 H); 3,86 (уш. д, <i>J</i> =13,56 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, <i>J</i> =11,15 Гц, 1 H); 4,27 (уш. д, <i>J</i> =12,42 Гц, 1 H); 4,83 (дд, <i>J</i> =10,14, 2,79 Гц, 1 H); 5,19 - 5,29 (м, 2 H); 7,20 - 7,47 (м, 4 H); 7,93 (уш. д, <i>J</i> =7,48 Гц, 1 H); 8,33 (дд, <i>J</i> =4,63, 0,95 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Пример 16.

Соединение примера 16 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (2,6-дифторфенил)метанол (84 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76

ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

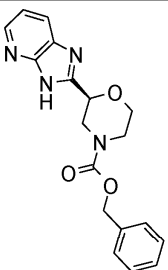
Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 56 мг.

	
Пример 16	
ВЭЖХ-МС, Метод : Z003_S05; R _t [мин]: 0,98	МС: 375 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 2,28
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 3,10 (уш. с, 1 H); 3,17 - 3,26 (м, 1 H); 3,70 (уш. с, 1 H); 3,85 (уш. с, 1 H); 4,00 (уш. с, 1 H); 4,21 (уш. с, 1 H); 4,79 (уш. д, J=8,49 Гц, 1 H); 5,17 - 5,25 (м, 2 H); 7,10 - 7,23 (м, 3 H); 7,46 - 7,55 (м, 1 H); 7,92 (уш. д, J=6,72 Гц, 1 H); 8,32 (уш. д, J=4,06 Гц, 1 H); 12,99 (уш. с, 1 H)	

Пример 17.

Соединение примера 17 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), фенилметанол (78 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

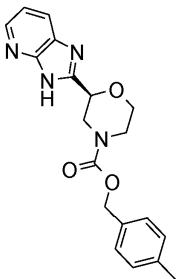
Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 26 мг.

	
Пример 17	
ВЭЖХ-МС, Метод : Z003_S05; R _t [мин]: 0,97	МС: 339 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 3,10
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 3,03 - 3,24 (м, 1 H); 3,72 (тд, J=11,37, 2,60 Гц, 1 H); 3,89 (уш. д, J=13,31 Гц, 1 H); 4,02 (уш. д, J=11,28 Гц, 1 H); 4,30 (уш. д, J=12,93 Гц, 1 H); 4,82 (дд, J=10,14, 3,04 Гц, 1 H); 5,10 - 5,19 (м, 2 H); 7,22 (дд, J=7,98, 4,82 Гц, 1 H); 7,31 - 7,42 (м, 5 H); 7,93 (уш. д, J=7,73 Гц, 1 H); 8,33 (дд, J=4,69, 1,27 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Пример 18.

Соединение примера 18 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), п-толилметанол (92,6 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали 25 мг.

	
Пример 18	
ВЭЖХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [мин] : 1,05	МС: 353 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_EtOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 3,61
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 2,28 - 2,33 (м, 3 H); 3,15 (уш. д, J=12,13 Гц, 2 H); 3,65 - 3,77 (м, 1 H); 3,87 (уш. д, J=13,14 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=10,61 Гц, 1 H); 4,28 (уш. д, J=13,39 Гц, 1 H); 4,80 (дд,	

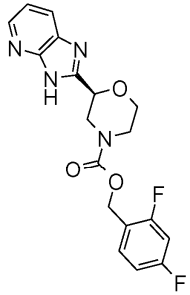
$J=10,23, 2,91$ Гц, 1 Н); 5,05 - 5,12 (м, 2 Н); 7,17 - 7,31 (м, 5 Н); 7,92 (уш. д, $J=7,58$ Гц, 1 Н); 8,32 (д, $J=3,54$ Гц, 1 Н)

Пример 19.

Соединение примера 19 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (2,4-дифторфенил)метанол (84,6 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ.

Получали: 65 мг.

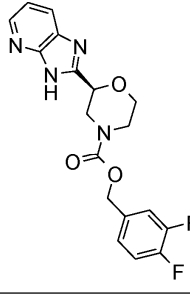
	
Пример 19	
ВЭЖХ-МС, Метод: Z003_S05; R_t [мин] : 1,01	МС: 375 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_МeOH_NH3_001	R_t [мин]: 2,14
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 3,02 - 3,22 (м, 1 Н); 3,71 (br t, $J=10,48$ Гц, 1 Н); 3,84 (уш. д, $J=13,39$ Гц, 1 Н); 4,00 (уш. д, $J=11,37$ Гц, 1 Н); 4,25 (уш. д, $J=9,60$ Гц, 1 Н); 4,81 (дд, $J=10,11, 3,03$ Гц, 1 Н); 5,11 - 5,21 (м, 2 Н); 7,11 (тд, $J=8,59, 2,02$ Гц, 1 Н); 7,19 - 7,32 (м, 2 Н); 7,52 - 7,64 (м, 1 Н); 7,92 (уш. д, $J=7,33$ Гц, 1 Н); 8,33 (д, $J=3,79$ Гц, 1 Н) 12,97 (уш. с, 1 Н)	

Пример 24.

Соединение примера 24 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (3,4-дифторфенил)метанол (86,53 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ.

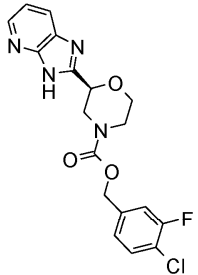
Получали: 56 мг.

	
Пример 24	
ВЭЖХ-МС, Метод: Z003_S05; R_t [мин] : 1,01	МС: 375 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_EtOH_NH3_001	R_t [мин]: 2,37
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 3,05 - 3,25 (м, 1 Н); 3,73 (тд, $J=11,34, 2,66$ Гц, 1 Н); 3,87 (уш. д, $J=12,67$ Гц, 1 Н); 4,01 (уш. д, $J=11,66$ Гц, 1 Н); 4,28 (уш. д, $J=13,18$ Гц, 1 Н); 4,83 (дд, $J=10,01, 2,91$ Гц, 1 Н); 5,07 - 5,17 (м, 2 Н); 7,19 - 7,31 (м, 2 Н); 7,40 - 7,54 (м, 2 Н); 7,93 (уш. д, $J=7,48$ Гц, 1 Н); 8,33 (дд, $J=4,69, 1,27$ Гц, 1 Н); 13,01 (уш. с, 1 Н)	

Пример 25.

Соединение примера 25 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (4-хлор-3-фторфенил)метанол (90,5 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

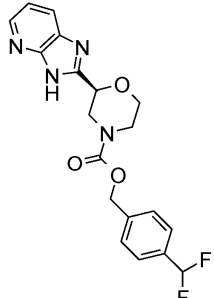
Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 39 мг.

	
Пример 25	
ВЭЖХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [мин] : 1,06	МС: 391 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_EtOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 3,28
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 3,05 - 3,25 (м, 1 H); 3,42 (уш. с, 1 H); 3,73 (тд, <i>J</i> =11,25, 2,47 Гц, 1 H); 3,88 (уш. с, 1 H); 4,01 (уш. д, <i>J</i> =11,53 Гц, 1 H); 4,28 (уш. д, <i>J</i> =13,43 Гц, 1 H); 4,84 (уш. д, <i>J</i> =7,86 Гц, 1 H); 5,10 - 5,20 (м, 2 H); 7,19 - 7,32 (м, 2 H); 7,47 (д, <i>J</i> =9,95 Гц, 1 H); 7,60 (т, <i>J</i> =7,98 Гц, 1 H); 7,93 (уш. д, <i>J</i> =7,35 Гц, 1 H); 8,33 (д, <i>J</i> =3,80 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Пример 26.

Соединение примера 26 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), [4-(диформетил)фенил]метанол (79,9 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

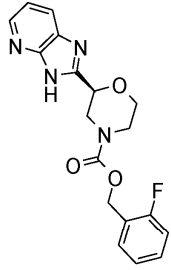
Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 74 мг.

	
Пример 26	
ВЭЖХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [мин] : 0,99	МС: 389 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_EtOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 2,66
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 3,04 - 3,24 (м, 1 H); 3,63 - 3,85 (м, 1 H); 3,85 - 3,94 (м, 1 H); 4,02 (уш. д, <i>J</i> =11,41 Гц, 1 H); 4,26 - 4,34 (м, 1 H); 4,84 (дд, <i>J</i> =10,01, 2,66 Гц, 1 H); 5,16 - 5,25 (м, 2 H); 7,03 (с, 1 H); 7,16 - 7,24 (м, 1 H); 7,33 - 7,60 (м, 4 H); 7,93 (уш. д, <i>J</i> =7,73 Гц, 1 H); 8,33 (дд, <i>J</i> =4,69, 1,39 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Пример 27.

Соединение примера 27 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (2-фторфенил)метанол (81,5 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

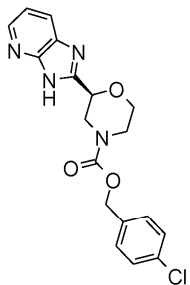
Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 40 мг.

	
Пример 27	
ВЭЖХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [мин] : 0,99	МС: 357 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [мин]: 2,66
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 3,01 - 3,21 (м, 1 H); 3,72 (br t, <i>J</i> =10,39 Гц, 1 H); 3,86 (уш. д, <i>J</i> =13,31 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, <i>J</i> =10,52 Гц, 1 H); 4,27 (уш. д, <i>J</i> =12,29 Гц, 1 H); 4,82 (дд, <i>J</i> =10,14, 2,91 Гц, 1 H); 5,16 - 5,24 (м, 2 H); 7,19 - 7,27 (м, 1 H); 7,39 - 7,53 (м, 2 H); 7,93 (уш. д, <i>J</i> =7,35 Гц, 1 H); 8,33 (д, <i>J</i> =4,70 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Пример 28.

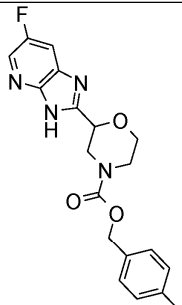
Соединение примера 28 получали по аналогии с примером 1. Исходные материалы: соединение примера 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (4-хлор-фенил)метанол (108 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДИ (123 мг; 0,76 ммоль); ДИПЭА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Растворитель: ДМФ (3 мл).

Сырой продукт, который получали после обработки, очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Получали: 44 мг.

	
Пример 28	
ВЭЖХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [мин] : 1,05	МС: 373 (M+H) ⁺
Хиральная СФХ, Метод: I C4_30_МеОН_НН ₃ _001	R _t [мин]: 3,52
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 3,05 - 3,22 (м, 1 H); 3,72 (тд, J=11,34, 2,66 Гц, 1 H); 3,87 (уш. д, J=13,31 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,28 Гц, 1 H); 4,28 (уш. д, J=13,05 Гц, 1 H); 4,83 (дд, J=10,01, 2,91 Гц, 1 H); 5,13 (д, J=2,79 Гц, 2 H); 7,22 (дд, J=7,98, 4,69 Гц, 1 H); 7,44 (с, 4 H); 7,93 (уш. д, J=7,73 Гц, 1 H); 8,33 (дд, J=4,69, 1,27 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Пример 30.

Смесь примера 3г (200 мг, 0,68 ммоль), соединение примера 4б (180 мг, 0,68 ммоль) и ТЭА (300 мкл, 2,2 ммоль) в АЦН (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды на протяжении 0,5 ч. После добавления водного аммиака (конц.) и упаривания, остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (C-18 X-Bridge; 50°C; H₂O+0,15% аммиак:ацетонитрил=80:20->60:40), в результате чего получали 225 мг желаемого продукта.

	
Соединение Примера 30	
ВЭЖХ-МС ; Метод: Z018_S04; R _t [мин] : 0,97	МС: 371 (M+H) ⁺
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆); δ м.д.: 2,27 - 2,33 (м, 4 H); 3,02 - 3,22 (м, 1 H); 3,66 - 3,76 (м, 1 H); 3,86 (уш. д, J=13,89 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=10,86 Гц, 1 H); 4,27 (уш. д, J=13,39 Гц, 1 H); 4,81 (дд, J=10,11, 3,03 Гц, 1 H); 5,05 - 5,12 (м, 2 H); 7,15 - 7,30 (м, 5 H); 7,86 (уш. д, J=8,34 Гц, 1 H); 8,33 (т, J=2,15 Гц, 1 H); 13,18 (уш. с, 1 H)	

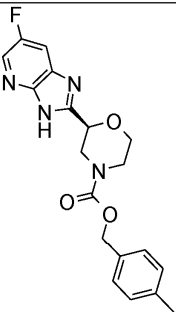
Образец продукта примера 30 (225 мг) отделяли посредством хиральной хроматография (СФХ), чтобы получить соединение примера 31.

Препаративные условия:

Колонка	CHIRAL ART® Amylose-SA_20 x 250 мм_5 мкм
Растворители:	
scCO ₂	75 %
МеОН 20 mM NH ₃	25 %
Регулятор обратного давления	150 бар
Температура	40 °C
Скорость потока	60 мл/мин
Концентрация пробы	14 мг/мл
Растворитель пробы	МеОН:ДХМ 2:1
Объем вводимой пробы	300 мкл
Длина волны детектора	220 нм
Устройство	Seplatec 1 Prep SFC 100

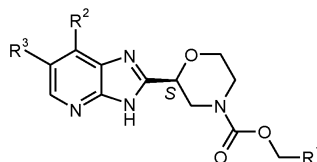
Пример 31.

Получали: 103 мг.

	
Пример 31	
Хиральная СФХ, Метод: I_SA_25_МеОН_НН ₃ _001	R _t [мин]: 3,53
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ м.д.: 2,28 - 2,33 (м, 4 H); 3,01 - 3,20 (м, 1 H); 3,66 - 3,76 (м, 1 H); 3,81-3,96 (м, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,12 Гц, 1 H); 4,27 (уш. д, J=13,14 Гц, 1 H); 4,80 (дд, J=10,11, 3,03 Гц, 1 H); 5,04 - 5,13 (м, 2 H); 7,18 (д, J=8,08 Гц, 2 H); 7,29 (д, J=7,83 Гц, 2 H); 7,86 (уш. д, J=7,33 Гц, 1 H); 8,33 (т, J=2,15 Гц, 1 H)	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы А



А

где R¹ представляет собой фенил, который необязательно замещен посредством от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, этила, F₂HC-, FH₂C-, F₃C-;

R² представляет собой водород, метил;

R³ представляет собой водород, фтор.

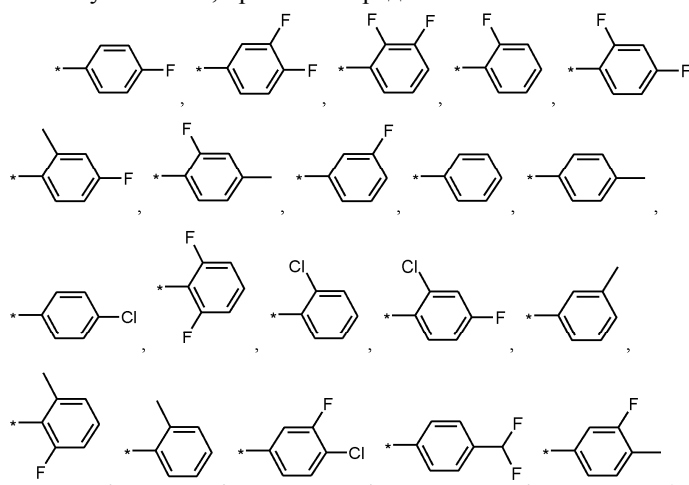
2. Соединение по п.1, причем

R² представляет собой водород;

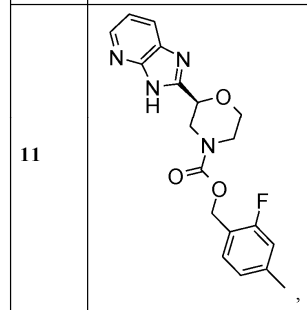
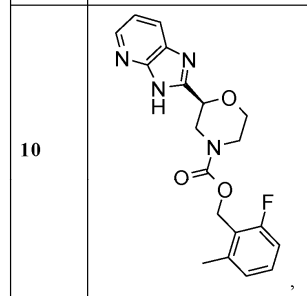
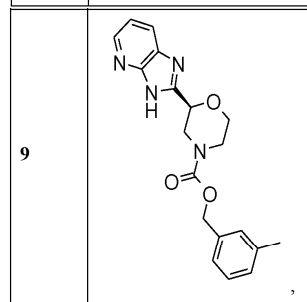
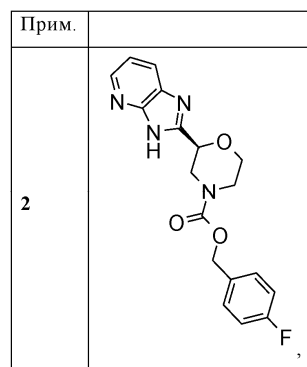
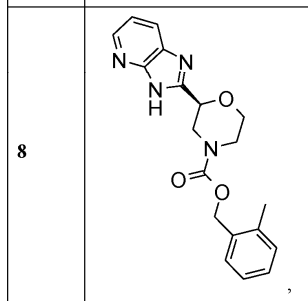
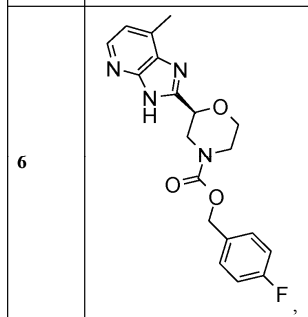
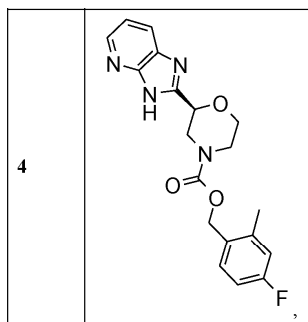
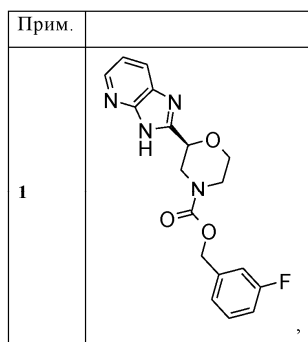
R³ представляет собой водород.

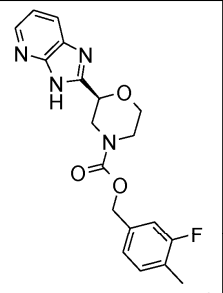
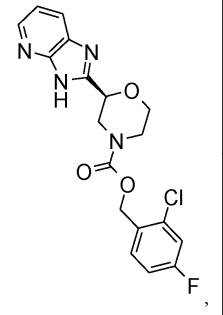
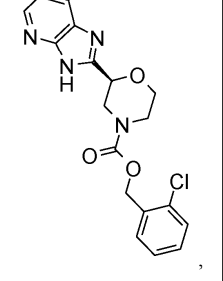
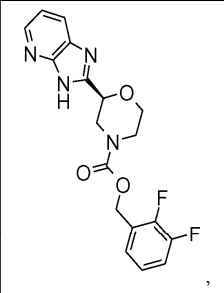
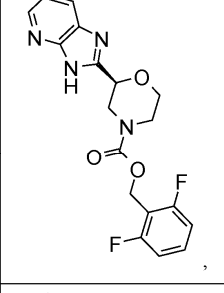
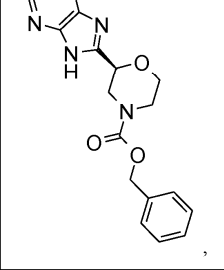
3. Соединение по любому из пп.1, 2, причем R¹ представляет собой фенил, который необязательно замещен посредством 1 или 2 заместителей, выбранных из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, F₂HC-.

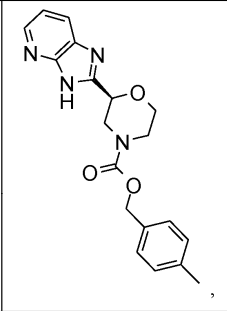
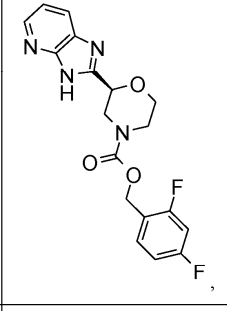
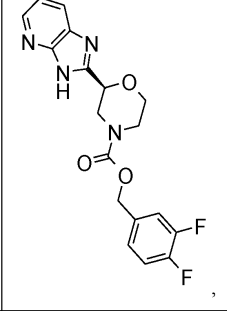
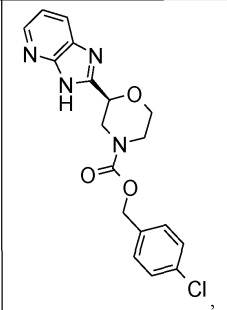
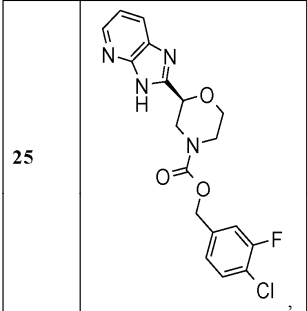
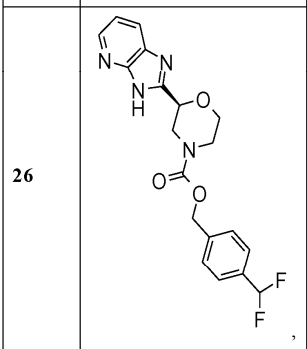
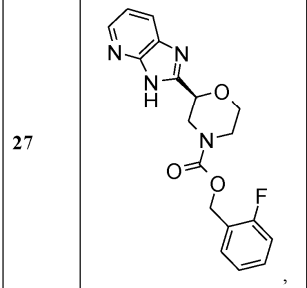
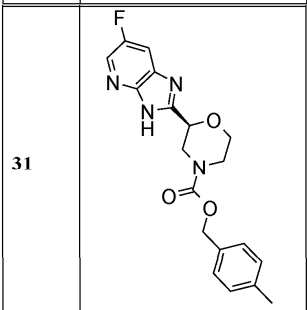
4. Соединение по любому из пп.1-3, причем R¹ представляет собой



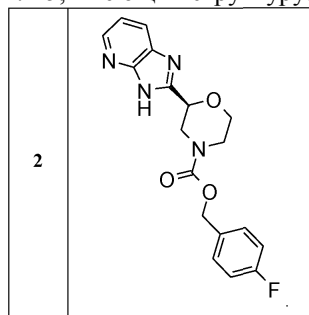
5. (S)-энантиомер по любому из пп.1-4, а именно соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений



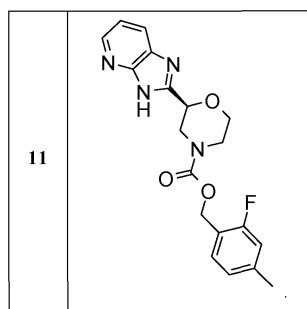
12	
13	
14	
15	
16	
17	

18	
19	
24	
28	
25	
26	
27	
31	

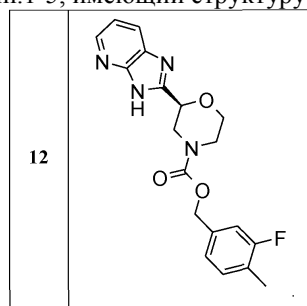
6. (S)-энантиомер по любому из пп.1-5, имеющий структуру:



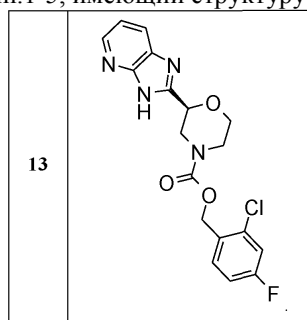
7. (S)-энантиомер по любому из пп.1-5, имеющий структуру:



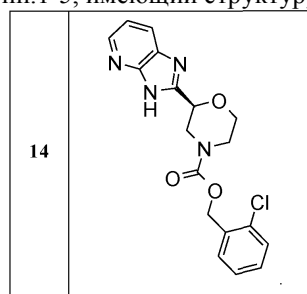
8. (S)-энантиомер по любому из пп.1-5, имеющий структуру:



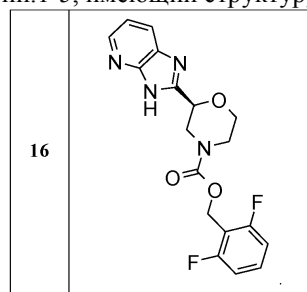
9. (S)-энантиомер по любому из пп.1-5, имеющий структуру:



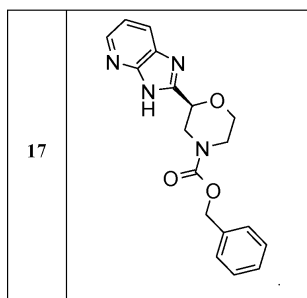
10. (S)-энантиомер по любому из пп.1-5, имеющий структуру:



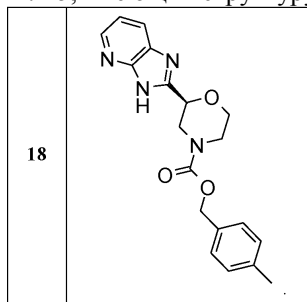
11. (S)-энантиомер по любому из пп.1-5, имеющий структуру:



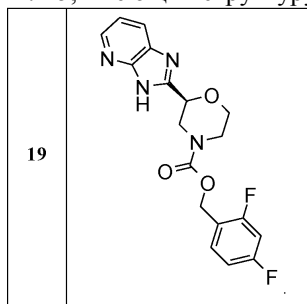
12. (S)-энантиомер по любому из пп.1-5, имеющий структуру:



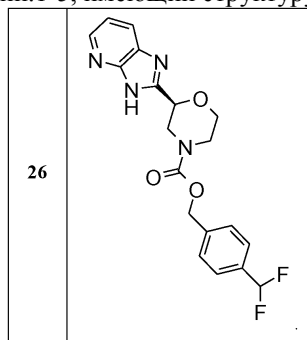
13. (S)-энантиомер по любому из пп.1-5, имеющий структуру:



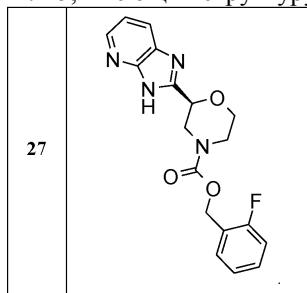
14. (S)-энантиомер по любому из пп.1-5, имеющий структуру:



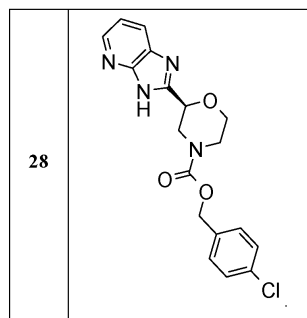
15. (S)-энантиомер по любому из пп.1-5, имеющий структуру:



16. (S)-энантиомер по любому из пп.1-5, имеющий структуру:



17. (S)-энантиомер по любому из пп.1-5, имеющий структуру:



18. Фармацевтически приемлемая соль соединения по любому из пп.1-17.

19. Применение соединения по любому из пп.1-18 в качестве лекарственного средства, которое связано со свойствами отрицательной аллостерической модуляции NR2B.

20. Применение соединения по любому из пп.1-18 для лечения и/или профилактики биполярного расстройства I типа депрессивной, гипоманиакальной, маниакальной и смешанной формы; биполярного расстройства II типа; депрессивных расстройств; большого депрессивного расстройства с или без сопровождающего тревожного дистресса, смешанных проявлений, меланхолических проявлений, атипичных проявлений, соответствующих настроению психотических проявлений, не соответствующих настроению психотических проявлений, кататонии.

21. Применение по п.20, причем депрессивное расстройство выбирают из группы, состоящей из единичного депрессивного эпизода или рекуррентного большого депрессивного расстройства, небольшого депрессивного расстройства, депрессивного расстройства с послеродовым началом, депрессивных расстройств с психотическими симптомами.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-18 в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем и/или носителем.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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