



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.02

(21) Номер заявки
202192215

(22) Дата подачи заявки
2021.09.01

(51) Int. Cl. *A61K 31/55* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 2,3,4,5-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[F][1,4]ОКСАЗЕПИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АССОЦИИРОВАННОГО СО СЛЕДОВЫМИ АМИНАМИ РЕЦЕПТОРА 1 (TAARI)

(43) 2023.03.31

(96) 2021000084 (RU) 2021.09.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ЭКСЕЛЛЕНА РИСЕЧ ЭНД
ДЕВЕЛОПМЕНТ" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Гайнетдинов Рауль Радикович,
Герасимов Андрей Сергеевич, Лукин
Алексей Юрьевич, Красавин Михаил
Юрьевич (RU)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) EP-A1-2123644
US-B1-6489322
7-Pyridin-4-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine, PubChem CID154697332, Create 2020-09-28, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/154697332>
N-[(2-fluorophenyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine-7-carboxamide; hydrochloride, PubChem CID146064310, Create 2020-06-05, [онлайн] [найдено 2022-03-05], <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/146064310>
N-(2-fluorobenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine-7-carboxamide, PubChem CID 56773389, Create 2012-03-08, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56773389>
N-(4-methylbenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine-7-carboxamide, PubChem CID 56773387, Create 2012-03-08, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56773387>
7-[(2-Chlorobenzyl)oxy]methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine, PubChem CID 25220726,

Create 2009-04-14, [онлайн] [найдено 2022-03-05]
Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25220726>

7-[(2-Chlorobenzyl)oxy]methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine hydrochloride, PubChem CID 46737035, Create 2010-07-26, [онлайн], [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46737035>

7-[(3-Fluorobenzyl)oxy]methyl}-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepine, PubChem CID 56760790, Create 2012-03-08, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56760790>

7-[(3-Fluorobenzyl)oxy]methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine hydrochloride, PubChem CID 56773773, Create 2012-03-08, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56773773>

7-[(4-Chlorobenzyl)oxy]methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine, PubChem CID 25220725, Create 2009-04-14, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25220725>

7-[(4-Chlorobenzyl)oxy]methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine hydrochloride PubChem CID 46737034, Create 2010-07-26, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46737034>

7-[(4-Methylbenzyl)oxy]methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine, PubChem CID 25220722, Create 2009-04-14, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25220722>

7-[(4-Methylbenzyl)oxy]methyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine hydrochloride PubChem CID 46737032, Create 2010-07-26, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46737032>

N-phenyl-N-(2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-ylmethyl)cyclopropanecarboxamide PubChem CID 25220716, Create 2009-04-14, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25220716>

N-phenyl-N-(2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-ylmethyl)cyclopropanecarboxamide PubChem CID 46737029, Create 2010-07-26, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46737029>

N-(2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-yl)-l-cyclopropanecarboxamide, PubChem CID 91909393, Create 2015-10-07, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91909393>

N-(2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-yl)cyclopropanecarboxamide; hydrochloride PubChem CID 121631107, Create 2016-09-22, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121631107>

N,N-dimethyl-N-(2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-yl)amine, PubChem CID 91909391, Create 2015-10-07, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91909391>

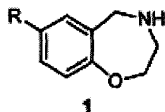
N,N-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-amine; dihydrochloride, PubChem CID 146064561, Create 2020-06-05, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/146064561>

l-(2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-yl)ethanol, PubChem CID 55279298, Create 2012-01-24, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/55279298>

7-(Morpholin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine dihydrochloride, PubChem CID 68579738, Create 2012-11-30, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68579738>

7-Pyridin-3-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine, PubChem CID 121606008, Create 2016-09-22, [онлайн] [найдено 2022-03-05], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121606008>

- (57) Описаны 7-замещённые 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепины общей формулы 1 и их фармацевтически приемлемые соли, которые являются модуляторами ассоциированного со следовыми аминами рецептора 1 (TAAR1).



Предложен способ получения соединений формулы 1, фармацевтическая композиция на их основе и применение указанных соединений и фармацевтической композиции для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, таких как психические расстройства, когнитивные расстройства, метаболические расстройства, неврологические и нейродегенеративные заболевания.

Область техники

Настоящее изобретение относится к замещенным 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинам или их фармацевтически приемлемым солям, проявляющим свойства агониста рецептора следовых аминов TAAR1, способу их получения, фармацевтической композиции на их основе и их применению.

Уровень техники

Открытие в 2001 году нового класса моноаминергических рецепторов, сопряженных с G белками (G protein-coupled receptors, GPCRs) - рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами (Trace Amine-Associated Receptors, TAARs, 9 генов идентифицированы у человека, TAAR1-TAAR9) проложило путь для понимания функциональной роли эндогенных Следовых Аминов (Trace amines, TA) в физиологии и патологии млекопитающих [Borowsky et al., 2001; Bunzow et al., 2001; Berry et al., 2017]. Следовые Амины, такие как β -фенилэтиламин (PEA), тирамин, триптамин и октопамин, структурно близки к классическим моноаминам и играют важную роль в физиологии беспозвоночных, но их функции в организме млекопитающих, где они представлены в "следовых" количествах, остаются неизвестными. Определение роли этих аминов и их рецепторов в физиологии млекопитающих могли бы объяснить многие загадки патологии и фармакологии моноаминергической синаптической передачи [Sotnikova et al., 2008]. В целом, TA присутствуют в ЦНС и функционируют параллельно с моноаминергическими путями. TA структурно связаны, ко-локализуются и выделяются вместе с биогенными аминами и нейротрансмиттерами. Считается, что TA обладают нейромодуляторными функциями классических нейротрансмиттеров, таких как дофамин, серотонин и норадреналин, на уровень которых влияют все антидепрессанты и антипсихотические препараты, использующиеся в настоящее время в клинической практике. Дисфункции в физиологии TA уже давно ассоциируются с шизофренией и расстройствами настроения. Показано, что повышение уровня PEA в моче, изменения в метаболизме триптамина и тирамина и изменения в ферментах, участвующих в синтезе и катаболических путях данных аминов, связано с шизофренией. Для объяснения причин развития депрессии четыре десятилетия назад была разработана PEA гипотеза, утверждающая, что дефицит PEA связан с эндогенной депрессией: пилотные исследования показали, что применение этого амина или его предшественника снижают симптомы депрессии. Изменённые уровни следовых аминов были обнаружены также у пациентов, страдающих синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), болезнью Паркинсона и некоторыми другими заболеваниями головного мозга [Lindemann & Hoener, 2005]. Таким образом, считается, что идентификация новых лигандов TA рецепторов может привести к разработке лекарств, действие которых направлено на эту новую нейромодуляторную систему.

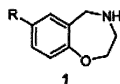
Наиболее изученным рецептором среди TAAR является TAAR1, который является новой мишенью для фармакологии широкого спектра психических, неврологических и метаболических расстройств, и вещества, воздействующие на TAAR1, уже находятся на стадии клинических испытаний [Revel et al., 2011; Revel et al., 2012; Berry et al., 2017]. TAAR1 является доказанной мишенью для эндогенных TA. Ген TAAR1 экспрессируется в структурах головного мозга, связанных с психическими расстройствами, в частности в таких ключевых областях, где происходит модуляция дофамина (вентральная область покрышки) и серотонина (ядро шва ствола мозга), а также в миндалевидном теле, гипоталамусе, прилежащем ядре, энторинальной и фронтальной коре и основании гиппокампа. Таким образом, даже при отсутствии нарушений в работе TA, нейромодуляторное воздействие на моноаминергические пути может предсказуемо привести к улучшению состояния психического здоровья. Недавно были разработаны несколько молекул агонистов TAAR1 и линия мышей, лишенных TAAR1 (TAAR1-КО мыши) [CA2856204; WO 2016016292 A1; WO 2008052907 A1; WO 2008046757 A1]. Их использование в исследованиях показали, что TAAR1 агонисты должны быть эффективными при лечении психических и ряда других расстройств, таких как шизофрения, депрессия, СДВГ, наркомании, болезни Паркинсона, нарушения сна, причем действуя как непосредственно, так и косвенно путем воздействия на моноаминергические пути [Revel et al., 2011; Revel et al., 2012]. Также высокий уровень экспрессии TAAR1 был обнаружен в поджелудочной железе, желудке и кишечнике, и доклинические исследования показали эффективность агонистов TAAR1 при метаболических нарушениях, таких как ожирение и диабет. Показана также экспрессия TAAR1 в лейкоцитах, что предполагает участие этого рецептора в иммунологических процессах [Lam et al., 2015].

Поиски новых модуляторов рецепторов TAAR1 и их применение в качестве средств для лечения психических расстройств, когнитивных расстройств, метаболических расстройств, неврологических и нейродегенеративных заболеваний являются весьма актуальными.

Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что 7-замещенные 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепины проявляют свойства агониста рецептора следовых аминов TAAR1 и могут быть использованы для лечения заболеваний, опосредованных рецепторами следовых аминов TAAR1. Таким образом, настоящее изобретение относится к ряду 7-замещенных 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов, способу их получения, фармацевтической композиции на их основе и применению указанных соединений.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предложено соединение формулы 1



или его фармацевтически приемлемая соль, где R выбран из группы, включающей

C_1 - C_{10} алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей гидроксигруппу;

аминокарбонильную группу, необязательно замещенную 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C_1 - C_{10} алкил и C_3 - C_8 циклоалкил;

аминогруппу, где аминогруппа необязательно замещена 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C_1 - C_{10} алкилкарбонильную группу, C_3 - C_8 циклоалкилкарбонильную группу и C_6 - C_{14} арил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из C_1 - C_{10} алкила и галогена; и

C_1 - C_{10} алкоксигруппу, где алкоксигруппа необязательно замещена C_6 - C_{14} арилом, необязательно замещенным 1-5 заместителями, выбранными из C_1 - C_{10} алкила и галогена;

аминокарбонильную группу, необязательно замещенную 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C_1 - C_{10} алкил и C_1 - C_{10} алкил C_6 - C_{14} арил, где C_6 - C_{14} арил необязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из C_1 - C_{10} алкила и галогена;

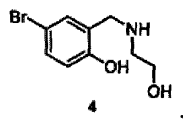
аминогруппу, необязательно замещенную 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C_1 - C_{10} алкил и C_3 - C_8 циклоалкилкарбонильную группу;

5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и

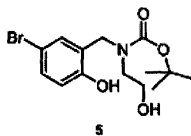
6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 2 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом 1 гетероатом представляет собой азот.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы 1, включающий стадии:

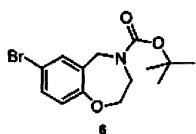
(а) приведение в контакт 5-бромсалицилового альдегида с этаноламином с последующим восстановлением полученного соединения с образованием соединения формулы 4



(б) установление защитной трет-бутоксикарбонильной группы на аминогруппу соединения формулы 4 с образованием соединения формулы 5



(в) циклодегидратация соединения формулы 5 по реакции Мицунобу с образованием соединения формулы 6



(г) превращение соединения формулы 6 в соединение формулы 1.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложено применение соединения формулы 1 или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании изобретения, для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение, описанное в настоящем описании изобретения, для применения в лечении заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения, описанного в настоящем описании изобретения, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании изобретения.

Настоящее изобретение также относится к способу активации рецептора следовых аминов TAAR1 путем приведения в контакт указанного рецептора с соединением формулы 1.

Подробное описание изобретения

Ниже приведены определения различных терминов, используемых для описания данного изобретения. Эти определения применимы к терминам, как они использованы в данном описании и формуле изобретения, если иным не ограничены в конкретных случаях, либо по отдельности, либо как часть большей группы. Следует отметить, что в настоящем описании изобретения и формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекстом явно не предусмотрено иное.

Термин "алкил", используемый в настоящем описании изобретения, относится к насыщенным с линейной или разветвленной цепью углеводородным радикалам, содержащим от 1 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода, еще более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных радикалов C_1 - C_{10} , включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил и трет-бутил.

Термин "циклоалкил" означает моновалентную насыщенную карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода, которая может быть моноциклической или полициклической. Циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и пр.

Термин "арил", используемый в данном описании, относится к циклическому ароматическому углеводороду, который не содержит гетероатомов. Арильные группы включают моноциклические, бициклические и полициклические кольцевые системы и содержат от 6 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 12 атомов углерода, еще более предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода в кольцевых частях групп. Арильные группы включают, но не ограничиваются ими, фенил, дифенил и нафтил. Предпочтительно термин "арил" означает фенил.

Термин "алкиларил" означает алкил, замещенный арилом, где алкил и арил являются такими, как определено выше.

Термин "гетероарил", используемый в данном описании, относится к моно- или полициклическим ароматическим радикалам, содержащим 5 или более членов в кольце, из которых один или более представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или S, а остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S. Гетероарил включает, но не ограничивается ими, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензооксазолил или хиноксалинил.

Термин "гетероциклил" или "гетероциклический" означает ароматическую или неароматическую насыщенную или частично насыщенную моноциклическую или полициклическую систему, содержащую 3 или более атома в цикле, из которых один или более атомов представляют собой гетероатом, такой как, но не ограничиваясь ими, N, O, S. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 5-10-членный гетероциклил, предпочтительно 5-6-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации гетероциклические группы содержат 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O, S. Гетероциклил может иметь один или несколько заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклиле могут быть окислены до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями гетероциклилов являются пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксан-2-ил, тетрагидрофурил, тетрагидротииенил и др.

Термин "гидроксигруппа" или "гидроксильная группа" обозначает -ОН группу.

Термин "алкокси" относится к -О-алкильной группе или -О-циклоалкильной группе, где алкил и циклоалкил являются такими, как определено выше. Примерами -О-алкильной группы являются, но не ограничиваются ими метокси, этокси, н-пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси. " C_1 - C_{10} алкокси" относится к -О-алкил, где алкил представляет собой C_1 - C_{10} алкил. Примерами -О-циклоалкильных групп являются, но не ограничиваются ими -О-циклопропил, -О-циклобутил, -О-циклопентил и -О-циклогексил.

Термин "галоген" относится к фтору, бром, хлору и йоду.

Термин "аминогруппа" означает группу $-NH_2$.

Термин "аминокарбонил" или "аминокарбонильная группа" означает группу $-C(=O)NH_2$.

Термин "алкилкарбонил" или "алкилкарбонильная группа" означает группу $-C(=O)$ алкил, где алкил является таким, как определено выше.

Термин "циклоалкилкарбонил" или "циклоалкилкарбонильная группа" означает группу $-C(=O)$ циклоалкил, где циклоалкил является таким, как определено выше.

В настоящем описании изобретения термин "необязательно замещенная" группа относится к замещенной или незамещенной группе и означает, что указанная группа может быть замещена в одном или более положениях 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. Термины "необязательно замещенный" и "замещенный или незамещенный" могут быть использованы взаимозаменяемо. Примеры замещающих групп (заместителей) включает, но не ограничивается ими, алкил, циклоалкил, галоген, гидроксигруппу, алкоксигруппу,

пу, арил, аминогруппу, аминокарбонильную группу, алкилкарбонильную группу, циклоалкилкарбонильную группу, гетероарил, гетероцикл.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения согласно настоящему изобретению могут проявлять свойства таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Поскольку изображенные структурные формулы в описании и формуле изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы соединений, имеющие одно или более применений, описанных в настоящем документе, а также смеси этих различных форм.

Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается материал, который не является биологически или иным образом нежелательным, например материал может быть включен в фармацевтическую композицию, вводимую субъекту, без причинения каких-либо нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из других компонентов композиции, в которой он содержится. Когда термин "фармацевтически приемлемый" используется для обозначения вспомогательного вещества, подразумевается, что вспомогательное вещество соответствует требуемым стандартам токсикологических и производственных испытаний.

Термин "субъект" относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. "Субъект" и "пациент" могут использоваться взаимозаменяемо, если не указано иное. Способы, описанные в настоящем описании изобретения, могут быть применены для лечения человека и/или для ветеринарного применения. Согласно некоторым вариантам реализации субъект является млекопитающим. Согласно некоторым вариантам реализации субъект является человеком.

Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" используются взаимозаменяемо и относятся к количеству соединения, которое является достаточным для проведения лечения, как определено ниже, при введении пациенту (например, человеку), нуждающемуся в таком лечении, в одной или более дозах. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, веса и/или возраста пациента, тяжести заболевания или способа введения, определяемого квалифицированным врачом, назначающим препарат или предоставляющим уход.

Термин "лечение" означает введение соединения, описанного в настоящем документе, с целью:

(i) задержки начала заболевания, то есть предотвращения развития или задержки клинических симптомов заболевания;

(ii) ингибирования заболевания, то есть остановки развития клинических симптомов; и/или

(iii) облегчения заболевания, то есть вызывания регрессии клинических симптомов или их тяжести.

Термин "вспомогательное вещество" означает фармацевтически приемлемые и фармакологически совместимые наполнители, растворители, разбавители, носители, разрыхлители, скользящие вещества, распределяющие вещества, консерванты, стабилизаторы, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, смазывающие вещества, регуляторы пролонгированной доставки и др., выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как, парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, моностеарата алюминия и желатина. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие, как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие, как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами разрыхлителей и распределяющих средств являются крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами смазывающих и скользящих веществ являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть составлена в виде пероральной лекарственной формы, такой как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии; сублингвальной и трансбуккальной лекарственной формы; аэрозолей, имплантатов; лекарственной формы для местного, трансдермального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, интраназального, внутриглазного или ректального введения.

Наиболее удобным способом введения обычно является пероральный с использованием обычной

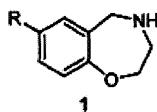
суточной схемы приема лекарственных доз, который можно регулировать в зависимости от тяжести заболевания и реакции пациента.

При приготовлении таблеток активный компонент обычно смешивают с носителем, имеющим необходимую связывающую способность, в подходящих пропорциях и спрессовывают в желаемую форму желаемого размера. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, легкоплавкий воск, масло какао и тому подобное. Таблетки могут содержать в дополнение к активному компоненту красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие агенты и тому подобное.

Жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, представляют собой эмульсии, сиропы, эликсиры и водные суспензии. Они включают твердые лекарственные формы, которые предназначены для превращения в жидкие препараты непосредственно перед использованием. Эмульсии могут быть приготовлены в растворах, например в водных растворах пропиленгликоля, или могут содержать эмульгаторы, такие как лецитин, моноолеат сорбита или гуммиарабик. Водные суспензии могут быть приготовлены диспергированием тонко измельченного активного компонента в воде с вязкими материалами, такими как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и другими хорошо известными суспендирующими агентами.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли соединений, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений, или приготовлены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19).

Настоящее изобретение относится к замещенным 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинам, проявляющим свойства агониста рецептора следовых аминов TAAR1, то есть соединениям формулы 1



или их фармацевтически приемлемым солям, где R выбран из группы, включающей

C₁-C₁₀ алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей гидроксигруппу;

аминокарбонильную группу, необязательно замещенную 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C₁-C₁₀ алкил и C₃-C₈ циклоалкил;

аминогруппу, где аминогруппа необязательно замещена 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C₁-C₁₀ алкилкарбонильную группу, C₃-C₈ циклоалкилкарбонильную группу и C₆-C₁₄ арил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из C₁-C₁₀ алкила и галогена; и

C₁-C₁₀ алкоксигруппу, где алкоксигруппа необязательно замещена C₆-C₁₄ арилом, необязательно замещенным 1-5 заместителями, выбранными из C₁-C₁₀ алкила и галогена; аминокарбонильную группу, необязательно замещенную 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C₁-C₁₀ алкил и C₁-C₁₀ алкил C₆-C₁₄ арил, где C₆-C₁₄ арил необязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из C₁-C₁₀ алкила и галогена;

аминогруппу, необязательно замещенную 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C₁-C₁₀ алкил и C₃-C₈ циклоалкилкарбонильную группу;

5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и

6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 2 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом 1 гетероатом представляет собой азот.

В одном варианте реализации изобретения R представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой аминокарбонильную группу, замещенную C₁-C₁₀ алкил C₆-C₁₄ арилом, где C₆-C₁₄ арил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из C₁-C₁₀ алкила и галогена.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой C₁-C₁₀ алкил, замещенный аминокарбонильной группой.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой C₁-C₁₀ алкил, замещенный C₁-C₁₀ алкоксигруппой, где алкоксигруппа замещена C₆-C₁₄ арилом, необязательно замещенным 1 заместителем, выбранным из C₁-C₁₀ алкила и галогена.

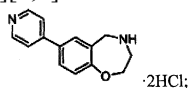
В другом варианте реализации изобретения R представляет собой C_1 - C_{10} алкил, замещенный аминогруппой, где аминогруппа замещена 2 заместителями, выбранными из группы, включающей C_1 - C_{10} алкилкарбонильную группу, C_3 - C_8 циклоалкилкарбонильную группу и C_6 - C_{14} арил, необязательно замещенный 1 заместителем, выбранным из C_1 - C_{10} алкила и галогена.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой аминогруппу, замещенную 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C_1 - C_{10} алкил и C_3 - C_8 циклоалкилкарбонильную группу.

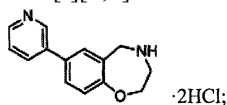
В другом варианте реализации изобретения R представляет собой 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 атом азота и 1 гетероатом, выбранный из кислорода и серы.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой C_1 - C_{10} алкил, замещенный гидроксигруппой.

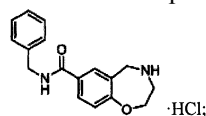
7-Пиридин-4-ил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина дигидрохлорид (1.1.1, TRX-0019)



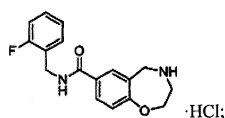
7-Пиридин-3-ил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина дигидрохлорид (1.1.2, TRX-0020)



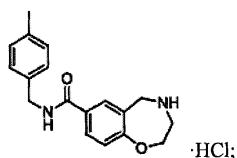
N-Бензил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамида гидрохлорид (1.2.1, TRX-0021)



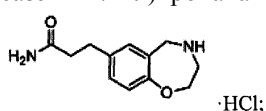
N-(2-Фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамида гидрохлорид (1.2.2, TRX-0022)



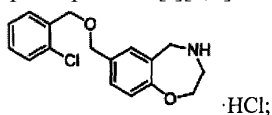
N-(4-Метилбензил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамида гидрохлорид (1.2.3, TRX-0023)



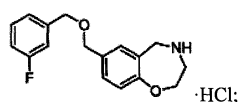
3-(2,3,4,5-Тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)пропанамида гидрохлорид (1.3.1, TRX-0024)



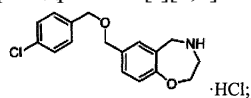
7-[(2-Хлорбензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина гидрохлорид (1.4.1, TRX-0025)



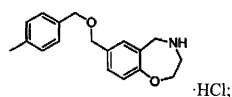
7-[(3-Фторбензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина гидрохлорид (1.4.2, TRX-0026)



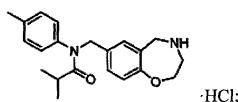
7-[(4-Хлорбензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина гидрохлорид (1.4.3, TRX-0027)



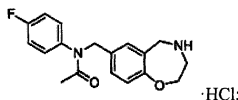
7-[(4-Метилбензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина гидрохлорид (1.4.4, TRX-0028)



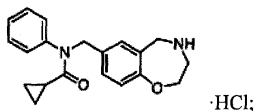
2-Метил-N-(4-метилфенил)-N-[(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)метил]пропанамида гидрохлорид (1.5.1, TRX-0029)



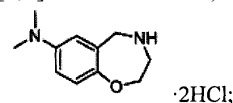
N-[(2,3,4,5-Тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)метил]-N-(4-фторфенил)ацетамида гидрохлорид (1.5.2, TRX-0030)



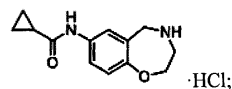
N-[(2,3,4,5-Тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)метил]-N-фенилциклопропанкарбоксамида гидрохлорид (1.5.3, TRX-0031)



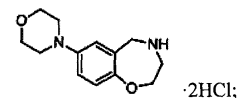
N,N-Диметил-(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)амин дигидрохлорид (1.6.1, TRX-0032)



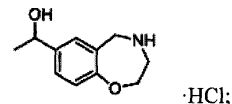
N-(2,3,4,5-Тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)циклопропанкарбоксамида гидрохлорид (1.6.2, TRX-0033)



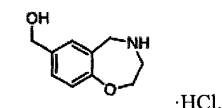
7-(Морфолин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина дигидрохлорид (1.6.3, TRX-0034)



1-(2,3,4,5-Тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)этанола гидрохлорид (1.7.1, TRX-0035)



(2,3,4,5-Тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)метанола гидрохлорид (1.7.2, TRX-0036)



В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 1 мг до приблизительно 800 мг, более предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 600 мг.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 или 1000 мг.

В некоторых вариантах реализации вспомогательное вещество может быть выбрано из группы, включающей фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель и растворитель.

Количество любого отдельного вспомогательного вещества в композиции будет варьироваться в зависимости от роли вспомогательного вещества, требований к дозировке компонентов активного агента и конкретных потребностей композиции.

Однако, как правило, вспомогательное вещество присутствует в композиции в количестве от приблизительно 1 мас.% до приблизительно 99 мас.%, предпочтительно от приблизительно 5 мас.% до приблизительно 98 мас.%, более предпочтительно от приблизительно 15 мас.% до приблизительно 95 мас.% от общей массы композиции. В целом, количество вспомогательного вещества, присутствующего в ком-

позиции согласно настоящему изобретению, выбрано из следующего: по меньшей мере приблизительно 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или даже 95% по массе.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть выполнена в виде лекарственных форм, выбранных из группы, включающей таблетки, порошки, гранулы, драже, суспензию, пеллеты, капсулы, саше и инъекционный раствор.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании изобретения, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании изобретения.

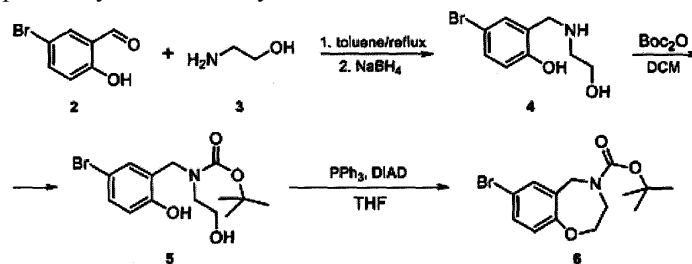
Как правило, терапевтически эффективное количество соединения формулы 1, или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,1 до 1000 мг/сутки, предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 800 мг/сутки, более предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 600 мг/сутки, вводимых либо в виде одной дозы, либо в виде нескольких доз. Согласно некоторым вариантам реализации несколько доз включают две, три или четыре дозы в сутки. Дозировка может быть изменена в зависимости от возраста пациента, массы тела, восприимчивости, симптома или эффективности соединения.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание, расстройство или состояние, опосредованное рецепторами следовых аминов TAAR1, выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое и нейродегенеративное заболевание.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание, расстройство или состояние, опосредованное рецепторами следовых аминов TAAR1, выбрано из группы, включающей депрессию, тревожное состояние, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство, вызванное стрессом, психоз, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсию, мигрень, повышенное артериальное давление, злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновую зависимость, расстройство пищевого поведения, диабет, осложнения вследствие диабета, ожирение, дислипидемию, расстройства, связанные с потреблением и усвоением энергии, расстройство, связанные с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройство сна и циркадных ритмов, а также сердечно-сосудистое расстройство.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ активации рецептора следовых аминов TAAR1 путем приведения в контакт указанного рецептора с соединениями формулы 1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В зависимости от природы заместителя R используются различные синтетические подходы, однако общим исходным соединением является 7-бромоксазепин 6, который получают по следующей схеме:

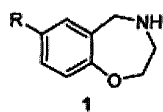


Таким образом, согласно настоящему изобретению способ получения соединения 1 включает стадии:

- приведение в контакт 5-бромсалицилового альдегида с этаноламином с последующим восстановлением полученного соединения с образованием соединения формулы 4,
- установление защитной трет-бутоксикарбонильной группы на аминогруппу соединения формулы 4 с образованием соединения формулы 5,

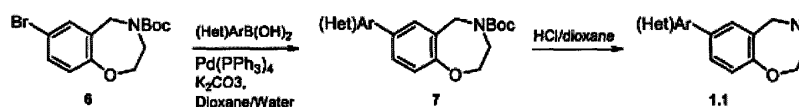
(в) циклодегидратация соединения формулы 5 по реакции Мицунобу с образованием соединения формулы 6 и

(г) превращение соединения формулы 6 в соединение формулы 1



где значения R такие, как указано выше для соединения формулы 1.

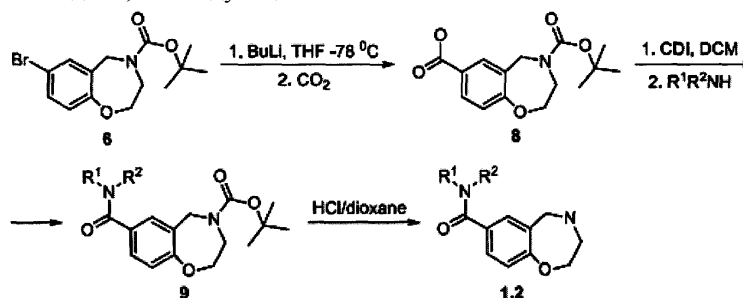
В одном варианте реализации изобретения, на стадии (г), соединение формулы 6 превращают в соединение формулы 1, где R представляет гетероарил, в частности в гетероарилзамещенный бензоксазепин 1.1, по следующей схеме:



путем введения указанного гетероарила по реакции Сузуки и последующего удаления трет-бутоксикарбонильной защитной группы.

В некоторых вариантах реализации изобретения R в соединении формулы 1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В предпочтительном варианте реализации изобретения R в соединении формулы 1 представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота.

В другом варианте реализации изобретения, на стадии (г), соединение формулы 6 превращают в соединение формулы 1, где R представляет собой необязательно замещенную аминокарбонильную группу, в частности, в карбоксамид 1.2, по следующей схеме:



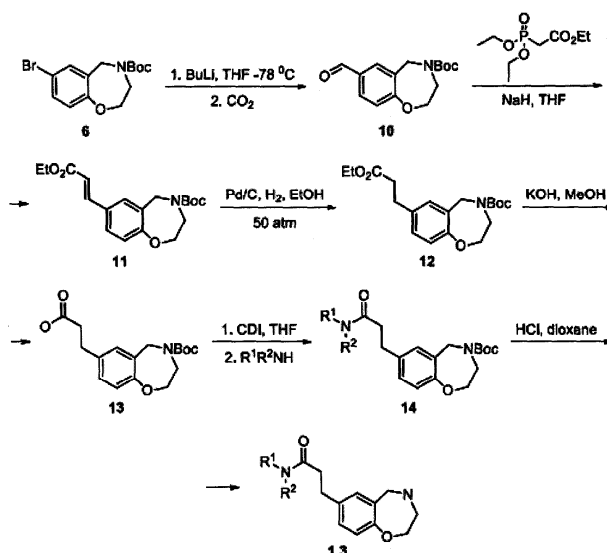
путем карбонилирования соединения формулы 6 с последующей реакцией полученного соединения с амином и удаления трет-бутоксикарбонильной защитной группы. В одном варианте реализации изобретения реакцию соединения формулы 8 с амином осуществляют в присутствии N,N'-карбонилдиимидазола (CDI).

В некоторых вариантах реализации изобретения указанный амин представляет собой амин общей формулы R^1R^2NH , где R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, включающей H, C_1 - C_{10} алкил и C_1 - C_{10} алкил C_6 - C_{14} арил, где C_6 - C_{14} арил необязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из C_1 - C_{10} алкила и галогена.

В некоторых вариантах реализации изобретения R в соединении формулы 1 представляет собой аминокарбонильную группу, необязательно замещенную 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C_1 - C_{10} алкил и C_1 - C_{10} алкил C_6 - C_{14} арил, где C_6 - C_{14} арил необязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из C_1 - C_{10} алкила и галогена.

В предпочтительных вариантах реализации изобретения R в соединении формулы 1 представляет собой аминокарбонильную группу, замещенную C_1 - C_{10} алкил C_6 - C_{14} арилом, где C_6 - C_{14} арил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из C_1 - C_{10} алкила и галогена.

В другом варианте реализации изобретения, на стадии (г), соединение формулы 6 превращают в соединение формулы 1, где R представляет собой C_1 - C_{10} алкил, замещенный необязательно замещенной аминокарбонильной группой, в частности, в бензоксазепинилпропанамид 1.3, по следующей схеме:



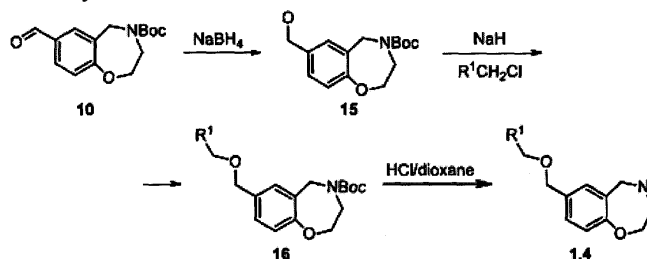
путем формилирования соединения формулы 6 с последующим осуществлением реакции Хорнера-Водсуорта-Эммонса с образованием соединения формулы 11, восстановления двойной связи в полученном соединении формулы 11 с последующим гидролизом сложноэфирной группы с образованием соединения формулы 13, приведения в контакт соединения формулы 13 с амином и удаления трет-бутоксикарбонильной защитной группы.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанный амин представляет собой амин общей формулы R¹R²NH, где R¹ и R² независимо выбраны из группы, включающей H, C₁-C₁₀ алкил и C₃-C₈ циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R в соединении формулы 1 представляет собой C₁-C₁₀ алкил, замещенный аминокарбонильной группой, необязательно замещенной 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C₁-C₁₀ алкил и C₃-C₈ циклоалкил.

В предпочтительном варианте реализации изобретения R в соединении формулы 1 представляет собой C₁-C₁₀ алкил, замещенный аминокарбонильной группой.

В другом варианте реализации изобретения, на стадии (г), соединение формулы 6 превращают в соединение формулы 1, где R представляет собой алкил, замещенный алкоксигруппой, в частности, в соединение формулы 1.4, по следующей схеме:

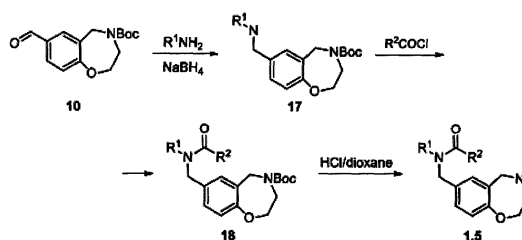


путем формилирования соединения формулы 6 с образованием соединения формулы 10, восстановления карбонильной группы полученного соединения с образованием соединения формулы 15 с последующим О-алкилированием и удалением трет-бутоксикарбонильной защитной группы.

В некоторых вариантах реализации изобретения R в соединении формулы 1 представляет собой C₁-C₁₀ алкил, замещенный C₁-C₁₀ алкоксигруппой, где алкоксигруппа необязательно замещена C₆-C₁₄ арилом, необязательно замещенным 1-5 заместителями, выбранными из C₁-C₁₀ алкила и галогена.

В предпочтительных вариантах реализации изобретения R в соединении формулы 1 представляет собой C₁-C₁₀ алкил, замещенный C₁-C₁₀ алкоксигруппой, где алкоксигруппа замещена C₆-C₁₄ арилом, необязательно замещенным 1 заместителем, выбранным из C₁-C₁₀ алкила и галогена.

В одном варианте реализации изобретения, на стадии (г), соединение формулы 6 превращают в соединение формулы 1, где R представляет собой алкил, замещенный аминогруппой, замещенной алкилкарбонильной или циклоалкилкарбонильной группой, в частности в соединение формулы 1.5, по следующей схеме:

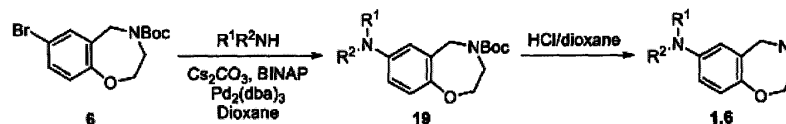


путем формилирования соединения формулы 6 с образованием соединения формулы 10, конденсации полученного соединения с первичным амином с последующим N-ацилированием и удалением трет-бутоксикарбонильной защитной группы.

В некоторых вариантах реализации R в соединении формулы 1 представляет собой C₁-C₁₀ алкил, замещенный аминогруппой, где аминогруппа замещена 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C₁-C₁₀ алкилкарбонильную группу, C₃-C₈ циклоалкилкарбонильную группу и C₆-C₁₄ арил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из C₁-C₁₀ алкила и галогена.

В предпочтительных вариантах реализации изобретения R в соединении формулы 1 представляет собой C₁-C₁₀ алкил, замещенный аминогруппой, где аминогруппа замещена C₁-C₁₀ алкилкарбонильной группой или C₃-C₈ циклоалкилкарбонильной группой и C₆-C₁₄ арилом, необязательно замещенным 1 заместителем, выбранным из C₁-C₁₀ алкила и галогена.

В другом варианте реализации изобретения, на стадии (г), соединение формулы 6 превращают в соединение формулы 1, где R представляет собой необязательно замещенную аминогруппу, в частности в аминобензоксазепин 1.6, по следующей схеме:



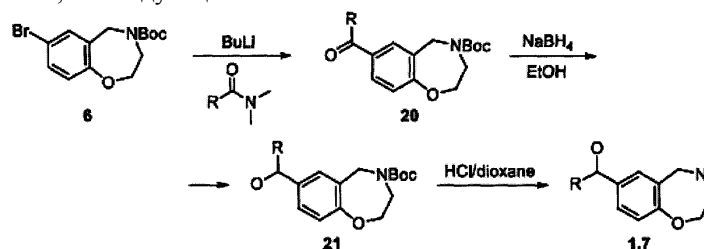
путем аминирования соединения формулы 6 с последующим удалением трет-бутоксикарбонильной защитной группы.

В некоторых вариантах реализации изобретения стадию аминирования соединения 6 проводят с помощью амина общей формулы R¹R²NH, где R¹ и R² независимо выбраны из группы, включающей C₁-C₁₀ алкил и C₃-C₈ циклоалкилкарбонильную группу, или R¹ и R² вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 2 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом 1 гетероатом представляет собой азот. В одном варианте реализации изобретения указанный амин представляет собой диметиламин или циклопропилкарбониламин. В другом варианте реализации изобретения указанный амин представляет собой морфолин, тиоморфолин, пиперазин.

В некоторых вариантах реализации изобретения R в соединении формулы 1 представляет собой аминогруппу, необязательно замещенную 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C₁-C₁₀ алкил и C₃-C₈ циклоалкилкарбонильную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения R в соединении формулы 1 представляет собой 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 2 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом 1 гетероатом представляет собой азот. В предпочтительном варианте реализации изобретения R представляет собой 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 атом азота и 1 гетероатом, выбранный из кислорода и серы.

В другом варианте реализации изобретения, на стадии (г), соединение формулы 6 превращают в соединение формулы 1, где R представляет собой C₁-C₁₀ алкил, замещенный гидроксигруппой, в частности, в соединение формулы 1.7, по следующей схеме:



путем ацилирования соединения формулы 6, восстановления карбонильной группы с образованием соединения 21 с последующим удалением трет-бутоксикарбонильной защитной группы.

Настоящее изобретение далее будет описано разными вариантами осуществления, которые не предназначены для ограничения его объема. Напротив, настоящее изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем формулы изобретения. Таким

образом, следующие примеры, которые включают в себя конкретные варианты, иллюстрируют, но не ограничивают настоящее изобретение.

Пример 1. Общая методика получения соединений общей формулы 1.

Методика получения соединений общей формулы 1 представлена на схемах выше.

Соединение 4.

Раствор соединения 2 (20,1 г, 0,1 моль) и амина 3 (9,2 г, 0,15 моль) в 300 мл толуола нагревали при кипении с насадкой Дина-Старка 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прикапывали к суспензии NaBH_4 (3,8 г, 0,1 моль) в 50 мл этанола, перемешивали 1 ч и упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в воде и прикапывали раствор аммиака, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 14,7 г (60 %).

Соединение 5.

К раствору амина 4 (24,6 г, 0,1 моль) в 300 мл дихлорметана (ДХМ) прикапывали раствор Wos_2O (21,8 г, 0,1 моль) в 50 мл ДХМ и перемешивали ночь. Реакционную смесь промывали 5 % водной HCl . Органический слой отделяли и упаривали под вакуумом. Остаток перекристаллизовывали из спирта. Выход 24,2 г (70%).

Соединение 6.

PPh_3 (26,2 г, 0,1 моль) и соединение 5 (34,6 г, 0,1 моль) растворяли в 300 мл тетрагидрофурана (ТГФ) и прикапывали диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) (21,8 г, 0,1 моль). Реакционную смесь перемешивали ночь, выливали в 500 мл воды и экстрагировали хлороформом (3 раза по 150 мл), органические слои отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью диэтиловый эфиртексан 1:1. Выход 13,1 г (40%).

Соединение 7.

К раствору соединения 6 (0,01 моль) в 25 мл диоксана добавляли в токе аргона 0,01 моль соответствующей бороновой кислоты, 5 мл водного раствора K_2CO_3 (2,7 г, 0,02 моль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,005 моль) и перемешивали при кипении 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, выпивали в 200 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта.

Соединение 1.1. К раствору соединения 7 (0,005 моль) в 5 мл диоксана прикапывали 4М раствор HCl (5 мл) и перемешивали ночь. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта.

Соединение 8.

К раствору соединения 6 (32,8 г, 0,1 моль) в 250 мл сухого ТГФ при -70°C прикапывали 60 мл (0,15 моль) 2,5 М раствора BuLi в гексане. Реакционную смесь перемешивали 1 ч и пропускали ток сухого CO_2 . Охлаждение прекращали и перемешивали ночь. Реакционную смесь разлагали, прикапывая осторожно 5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , выливали в 300 мл воды и экстрагировали EtOAc . Водный слой осторожно подкисляли 5% HCl до pH 5. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 14,6 г (50 %).

Соединение 9.

К раствору соединения 8 (14,7 г, 0,05 моль) в сухом CHCl_3 (250 мл) добавляли порциями $\text{N,N}'$ -карбонилдиимидазол (CDI) (9,7 г, 0,06 моль) и смесь перемешивали 1 ч. Соответствующий амин (0,07 моль) растворяли в 25 мл CHCl_3 и прикапывали к реакционной смеси. Перемешивали ночь, реакционную массу промывали 5% HCl . Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали. Получившийся остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 1.2. Получали аналогично соединению 1.1.

Соединение 10.

К раствору соединения 6 (32,8 г, 0,1 моль) в 250 мл сухого ТГФ при -70°C прикапывали 60 мл (0,15 моль) 2,5 М раствора BuLi в гексане. Реакционную смесь перемешивали 1 ч и прикапывали ДМФА (5 мл). Охлаждение прекращали и перемешивали ночь. Реакционную смесь разлагали, прикапывая осторожно 5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , выливали в 300 мл воды и экстрагировали EtOAc . Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали. Получившийся остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью диэтиловый эфиртексан 1:1 Выход 13,9 г (50%).

Соединение 11.

К суспензии 60% NaN (4,4 г, 0,11 моль) в 300 мл сухого ТГФ прикапывали триэтилфосфоноацетат (26,8 г, 0,12 моль). После 30 мин к полученному прозрачному раствору прикапывали раствор альдегида 10 (26,9 г, 0,1 моль) и реакционную массу перемешивали ночь, выливали в 300 мл воды и экстрагировали EtOAc . Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали. Получившийся остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 24,3 г (75%).

Соединение 12.

К раствору соединения 11 (34,7 г, 0,1 моль) в 250 мл EtOH в 500 мл автоклаве добавляли Pd/C (3 г, 10 мас.%) и гидрировали при начальном давлении 50 атм водорода 12 ч. Катализатор отфильтровывали, реакционную массу упаривали. Получившийся остаток использовали на следующей стадии без дополни-

тельной очистки. Выход 31,4 г (90%).

Соединение 13.

К раствору соединения 12 (31 г, 0,09 моль) в 300 мл MeOH прикапывали раствор KOH (11 г, 0,2 моль) в 25 мл воды. Реакционную смесь перемешивали ночь и упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в 250 мл воды и экстрагировали EtOAc. Водный слой осторожно подкисляли 5% HCl до pH 5. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 23,1 г (80%).

Соединение 14. Получали аналогично соединению 9.

Соединение 1.3. Получали аналогично соединению 1.1.

Соединение 15.

К раствору соединения 10 (27,7 г, 0,1 моль) в 300 мл этанола присыпали порциями NaBH_4 (4,2 г, 0,11 моль) и перемешивали 1 ч, реакционную смесь упаривали, к остатку добавляли воду и экстрагировали этилацетатом, органические слои отделяли, упаривали, остаток сушили и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 90%.

Соединение 16.

К суспензии 60% NaH (0,6 г, 0,015 моль) в 30 мл сухого ДМФА прикапывали раствору спирта 15 (2,8 г, 0,01 моль) 10 мл ДМФА, перемешивали 1 ч и прикапывали соответствующий бензилхлорид (0,012 моль). Реакционную массу перемешивали ночь, выливали в 300 мл воды и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали. Получившийся остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 1.4. Получали аналогично соединению 1.1.

Соединение 17. Раствор 0,1 моль альдегида 10 и 0,11 моль соответствующего амина в 300 мл толуола нагревали с отгонкой воды 1 ч. Реакционную массу охлаждали прикапывали к раствору 0,1 моль натрийборогидрида в 50 этанола. Перемешивали 1 ч, растворитель упаривали, к остатку добавляли раствор аммиака, выпавший осадок фильтровали, сушили и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 18.

К раствору 0,1 моль амина 17, 0,15 моль триэтиламина в 200 мл ДМФА прикапывали 0,12 моль соответствующего хлорангидрида. Перемешивали 2 ч и выливали в воду. Осадок фильтровали и прекристаллизовывали из спирта.

Соединение 1.5. Получали аналогично соединению 1.1.

Соединение 19.

К смеси бромида 6 (3,28 г, 0,01 моль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 мг, 0,043 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP) (53 мг, 0,086 ммоль), Cs_2CO_3 (3,25 г, 0,01 моль) в 50 мл диоксана добавляли 0,015 моль соответствующего амина и нагревали в токе аргона при кипении 16 ч. Реакционную массу упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюэнт гексан:этилацетат 5:1)

Соединение 1.6. Получали аналогично соединению 1.1.

Соединение 20. Получали аналогично соединению 10.

Соединение 21. Получали аналогично соединению 15.

Соединение 1.7. Получали аналогично соединению 1.1.

Пример 2. Получение 7-пиридин-4-ил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина дигидрохлорида (1.1.1, TRX-0019).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 828 мг (55%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1.9H), 9.05-8.84 (m, 2H), 8.47 - 8.19 (m, 3H), 8.11 - 7.97 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.36 - 4.22 (m, 2H), 3.56 - 3.39 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 162.1, 153.8, 142.4, 131.7, 130.0, 129.3, 126.3, 123.1, 122.0, 68.4, 48.1, 47.7. MS m/z 227.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 3. Получение 7-пиридин-3-ил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина дигидрохлорида (1.1.2, TRX-0020). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 1 г (67%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1.8H), 9.21-9.14 (m, 1H), 8.86-8.80 (m, 1H), 8.78-8.69 (m, 1H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 160.5, 141.4, 141.3, 140.4, 137.1, 130.6, 129.4, 129.1, 126.9, 126.2, 121.8, 68.4, 48.3, 47.9. MS m/z 227.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 4. Получение N-бензил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамида гидрохлорида (1.2.1, TRX-0021).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 831 мг (52%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 2H), 9.17 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 4H), 7.55-7.20 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 4.46 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.35-4.31 (m, 2H), 4.29-

4.25 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 165.1, 161.6, 139.7, 131.3, 129.7, 129.4, 128.3, 127.2, 126.7, 124.9, 120.6, 66.4, 48.3, 48.1, 42.6. MS m/z 283.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 5. Получение N-(2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамида гидрохлорида (1.2.2, TRX-0022).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 912 мг (54%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1.5H), 9.18 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 3H), 4.50 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 165.3, 161.6, 160.0 (d, $J=245.3$ Hz), 131.4, 129.5, 129.4 (d, $J=5.5$ Hz), 129.3, 129.4 (d, $J=8.0$ Hz), 126.2 (d, $J=14.5$ Hz), 124.9, 124.3 (d, $J=3.3$ Hz), 120.6, 115.1 (d, $J=21.3$ Hz), 68.4, 48.3, 48.0, 36.4. MS m/z 301.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 6. Получение N-(4-метилбензил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамида гидрохлорида (1.2.3, TRX-0023).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 800 мг (48%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1.5H), 9.11 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 4.41 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.25 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 165.0, 161.5, 136.7, 135.7, 131.3, 129.7, 129.3, 128.8, 127.2, 124.9, 120.6, 68.4, 48.3, 48.0, 42.3, 20.7. MS m/z 297.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 7. Получение 3-(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)пропанамида гидрохлорида (1.3.1, TRX-0024).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 504 мг (42%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1.9H), 7.37 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 173.3, 157.7, 137.1, 131.2, 130.0, 125.1, 120.6, 68.4, 48.7, 48.4, 36.5, 29.9. MS m/z 221.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 8. Получение 7-[(2-хлорбензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина гидрохлорид (1.4.1, TRX-0025).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 2,6 г (78%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 158.9, 135.7, 133.7, 132.1, 130.9, 129.6, 129.4, 129.3, 129.1, 127.2, 125.3, 120.7, 71.1, 68.8, 68.4, 48.6, 48.2. MS m/z 304.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 9. Получение 7-[(3-фторбензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина гидрохлорид (1.4.2, TRX-0026).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 2,3 г (72%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 2H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.28-4.25 (m, 2H), 4.21-4.17 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 162.2 (d, $J=243.4$ Hz), 158.9, 141.4 (d, $J=7.1$ Hz), 133.7, 130.9, 130.3 (d, $J=8.1$ Hz), 129.6, 125.3, 123.3 (d, $J=2.8$ Hz), 120.7, 114.2 (d, $J=20.8$ Hz), 113.9 (d, $J=21.5$ Hz), 70.8, 70.6, 68.4, 48.6, 48.2. MS m/z 288.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 10. Получение 7-[(4-хлорбензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина гидрохлорида (1.4.3, TRX-0027).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 2,8 г (82%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1.8H), 7.43-7.35 (m, 5H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 158.9, 137.4, 133.8, 132.0, 131.0, 129.6, 129.3, 128.3, 125.3, 120.7, 70.8, 70.6, 68.4, 48.6, 48.2. MS m/z 304.8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 11. Получение 7-[(4-метилбензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина гидрохлорида (1.4.4, TRX-0028).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 2,4 г (75%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 2H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.28-4.25 (m, 2H), 4.21-4.17 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 158.8, 136.6, 135.2, 134.0, 130.9, 129.6, 128.9, 127.7, 125.2, 120.7, 71.3, 70.5, 68.4, 48.6, 48.2, 20.8. MS m/z 284.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 12. Получение 2-метил-N-(4-метилфенил)-N-[(2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)метил]пропанамида гидрохлорида (1.5.1, TRX-0029).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 1,7 г (45%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.25-4.21 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176.2, 158.5, 139.7, 137.3, 133.4, 130.8, 130.2, 129.6, 128.0, 125.3, 120.8, 68.4, 51.3, 48.7, 48.3, 30.4, 20.6, 19.6. MS m/z 339.6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 13. Получение N-[(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)метил]-N-(4-фторфенил)ацетамида гидрохлорида (1.5.2, TRX-0030).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 1,47 г (42%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 2H), 7.32-7.10 (m, 6H), 7.05-6.98 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.11-2.09 (2s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) 170.28, 161.4 (d, $J=242.9$ Hz), 158.7, 133.9 (d, $J=3.1$ Hz), 133.27, 130.8, 129.8, 128.8, 125.8, 121.0, 115.7 (d, $J=21.5$ Hz), 68.42, 50.1, 48.6, 48.2, 21.6. MS m/z 315.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 14. Получение N-[(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)метил]-N-фенилциклопропанкарбоксамида гидрохлорида (1.5.3, TRX-0031).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 1,36 г (38%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 1.39-1.25 (m, 1H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.67-0.61 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 172.5, 158.4, 142.2, 138.4, 133.4, 130.7, 129.6, 128.2, 127.5, 125.3, 120.7, 68.4, 51.3, 48.6, 48.2, 12.4, 8.3. MS m/z 323.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 15. Получение N,N-диметил-(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)амина дигидрохлорида (1.6.1, TRX-0032).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 1,16 г (88%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1.8H), 7.85 (s, 1H), 7.74-7.60 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.04 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 158.4, 139.8, 126.7, 123.2, 122.1, 122.0, 68.5, 48.4, 47.9, 45.0. MS m/z 193.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 16. Получение N-(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)циклопропанкарбоксамида гидрохлорида (1.6.2, TRX-0033).

Получен в виде бесцветных кристаллов. Выход 1,17 г (76%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.74 (s, 1.9H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H), 0.74-0.67 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 171.7, 154.8, 135.5, 125.4, 121.9, 121.0, 68.6, 48.8, 48.6, 14.4, 7.2. MS m/z 233.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 17. Получение 7-(морфолин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина дигидрохлорида (1.6.3, TRX-0034).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 1,41 г (92%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 4H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 156.7, 141.7, 126.4, 122.1, 121.8, 120.8, 68.5, 64.5, 52.1, 48.5, 48.1. MS m/z 235.6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 18. Получение 1-(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)этанола гидрохлорида (1.7.1, TRX-0035).

Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 1,1 г (67%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1.9H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 5.33 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.69 (s, 0.9H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 2H), 3.4-3.38 (m, 2H), 1.77 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 159.2, 138.1, 130.0, 128.8, 125.4, 120.9, 68.4, 58.3, 48.5, 48.0, 25.9. MS m/z 294.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 19. Получение (2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)метанола гидрохлорида (1.7.2, TRX-0036). Получен в виде бесцветных кристаллов.

Выход 955 мг (88%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1.9H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.27-4.22 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 158.2, 138.2, 129.6, 128.4, 124.9, 120.4, 68.5, 62.1, 48.7, 48.4.

MS m/z 180.6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

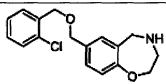
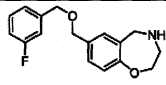
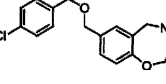
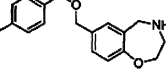
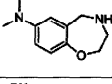
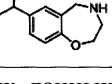
Пример 20. Конструирование экспрессирующих плазмид, TAAR и стабильно трансфицированных клеточных линий.

Материалы и методы

Для проведения экспериментов нами был получен экспрессионный вектор pchTAAR1, содержащий в своем составе ген рецептора TAAR1 человека. Для изучения изменения концентрации цАМФ в клетках, в ответ на действие различных химических соединений, был использован экспрессионный вектор pсEPAC. Он обеспечивает конститутивную экспрессию гибридного гена Rluc-EPAC-YFP, продукт которого является биосенсором мониторинга активации Gas-сигнального пути. В его основе лежит цАМФ-зависимый фактор EPAC1 (Exchange protein activated by cAMP 1), который изменяет свою конформацию в ответ на связывание молекулы цАМФ. Молекулы донора (Rluc) и акцептора (YFP) расположены близко друг к другу в неактивной форме, однако, при связывании биосенсора с цАМФ, они значительно отдаляются друг от друга (Barak с соавт., 2008). В результате наблюдается снижение резонансного переноса энергии от донора к акцептору. Математически, это выражается в отношении интенсивности люминесценции акцептора (535 нм) к интенсивности люминесценции донора (480 нм), в так называемом соотношении BRET (BRET ratio). Таким образом, при активации Gas-сигнального пути, возникающего при активации изучаемого рецептора каким-либо лигандом, будет наблюдаться снижение соотношения BRET.

Для проведения BRET культуру клеток НЕК293Т (ATCC#CRL-3216) выращивали на среде DMEM (Gibco), содержащей 4,5 г/л глюкозы, до достижения конfluence порядка 70-90%. Затем клетки, выросшие на 10 см чашке Петри, котрансфецировали двумя экспрессионными векторами: pchTAAR1 (3-5 мкг) и pсEPAC (3-5 мкг) при помощи "липофектамина 2000" (Invitrogen) по стандартному протоколу. В качестве отрицательного контроля, для оценки неспецифического взаимодействия, вместо вектора pchTAAR1 использовали "пустой" вектор pcDNA3.1(+) в таком же количестве. После проведения липофекции (время проведения - 4 ч) клетки снимали с чашки, суспендировали в среде MEM без фенолового красного (Gibco), содержащей 2 % фетальной бычьей сыворотки, и переносили в 96-ти луночный планшет, предварительно обработанный 0,0001%-ным раствором поли-D-лизина, из расчета 100000-150000 клеток на лунку. Клетки выращивали на планшетах в течение 24-48 ч. Затем культуральную жидкость осторожно удаляли при помощи аспиратора и в каждую лунку последовательно добавляли 70 мкл PBS буфера, содержащего ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} , 10 мкл 2 мМ раствора IBMX (Sigma) и 10 мкл 50 мМ раствора козлентеразина h (Promega). Планшет инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Затем для определения эффективной концентрации (EC_{50}) добавляли растворы лигандов в разведениях от 0,1 нМ до 10 мкМ и инкубировали еще 5 мин при комнатной температуре. В качестве положительного контроля использовали неселективный агонист β 2-адренергического рецептора - изопроterenол (оценка работы биосенсора), в концентрации 100 нМ, а также бета- фенилэтиламин (натуральный агонист TAAR1 рецептора) в концентрациях от 0,1 нМ до 10 мкМ. Все соединения тестировали в 3 повторах. Далее планшет помещали в ридер, и в течение 20 мин считывали значения интенсивности люминесценции с максимумами при длинах волн 535 и 480 нм. Затем математически вычисляли соотношение BRET, строили кривые зависимости "доза-эффект" и определяли эффективную концентрацию лиганда. Результаты представлены в таблице.

Таблица. Активация рецептора TAAR1 соединениями согласно настоящему изобретению

Соединение	Структура	TAAR1 EC_{50} , нМ
1.4.1, TRX-0025		1000
1.4.2, TRX-0026		630
1.4.3, TRX-0027		160
1.4.4, TRX-0028		104
1.6.1, TRX-0032		14
1.7.1, TRX-0035		160

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что соединения формулы 1 по настоящему изобретению обладают агонистической активностью в отношении рецептора TAAR1 и могут быть использованы для лечения заболеваний, опосредованных рецепторами следовых аминов TAAR1, таких как психические расстройства, когнитивные и нейродегенеративные расстройства,

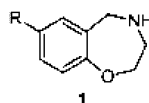
шизофрения, депрессия, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, деменция (в т.ч. болезнь Альцгеймера), эпилепсия, мигрень, повышенное артериальное давление (гипертензия), злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновая зависимость, ожирение, диабет, метаболическое расстройство, расстройство, связанное с потреблением и усвоением энергии, расстройство, связанное с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройство сна и циркадных ритмов, а также сердечно-сосудистое расстройство.

Список использованной литературы

1. Borowsky, B., Adham, N., Jones, K. A., Raddatz, R., Artymyshyn, R., Ogozalek, K. L., Gerald, C. (2001). Trace amines: Identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 8966–8971.
2. Bunzow, J. R., Sonders, M. S., Arttamangkul, S., Harrison, L. M., Zhang, G., Quigley, D. I., Grandy, D. K. (2001). Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol* 60, 1181–1188.
3. Sotnikova, T. D., Zorina, O. I., Ghisi, V., Caron, M. G., & Gainetdinov, R. R. (2008). Trace amine associated receptor 1 and movement control. *Parkinsonism Relat Disord* 14(Suppl. 2), S99–102.
4. Lindemann, L., & Hoener, M. C. (2005). A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends Pharmacol Sci* 26, 274–281.
5. Revel, F. G., Moreau, J. L., Gainetdinov, R. R., Bradaia, A., Sotnikova, T. D., Mory, R., Hoener, M. C. (2011). TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 8485–8490.
6. Revel, F. G., Moreau, J. L., Gainetdinov, R. R., Ferragud, A., Velazquez-Sanchez, C., Sotnikova, T. D., Hoener, M. C. (2012). Trace amine-associated receptor 1 partial agonism reveals novel paradigm for neuropsychiatric therapeutics. *Biol Psychiatry* 72, 934–942.
7. Lam V. M., Espinoza S., Gerasimov A. S., Gainetdinov R. R., Salahpour A. (2015). In-vivo pharmacology of trace-amine associated receptor 1. *Eur. J. Pharmacol.* 763(Pt B), 136–142.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, где соединение формулы 1 представляет собой



где R выбран из группы, состоящей из

C₁-C₁₀ алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей

гидроксигруппу;

аминокарбонильную группу, необязательно замещенную 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C₁-C₁₀ алкил и C₃-C₈ циклоалкил;

аминогруппу, где аминогруппа необязательно замещена 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C₁-C₁₀ алкилкарбонильную группу, C₃-C₈ циклоалкилкарбонильную группу и C₆-C₁₄ арил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из C₁-C₁₀ алкила и галогена; и

C₁-C₁₀ алкоксигруппу, где алкоксигруппа необязательно замещена C₆-C₁₄ арилом, необязательно замещенным 1-5 заместителями, выбранными из C₁-C₁₀ алкила и галогена;

аминокарбонильной группы, необязательно замещенной 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C₁-C₁₀ алкил и C₁-C₁₀ алкил C₆-C₁₄ арил, где C₆-C₁₄ арил необязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из C₁-C₁₀ алкила и галогена;

аминогруппы, необязательно замещенной 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C₁-C₁₀ алкил и C₃-C₈ циклоалкилкарбонильную группу;

5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 2 гетероатома, выбранных из кислорода, се-

ры и азота, при этом 1 гетероатом представляет собой азот.

2. Применение по п.1, где R представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота.

3. Применение по п.1, где R представляет собой аминокарбонильную группу, замещенную C_1-C_{10} алкил C_6-C_{14} арилом, где C_6-C_{14} арил необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из C_1-C_{10} алкила и галогена.

4. Применение по п.1, где R представляет собой C_1-C_{10} алкил, замещенный аминокарбонильной группой.

5. Применение по п.1, где R представляет собой C_1-C_{10} алкил, замещенный C_1-C_{10} алкоксигруппой, где алкоксигруппа замещена C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным 1 заместителем, выбранным из C_1-C_{10} алкила и галогена.

6. Применение по п.1, где R представляет собой C_1-C_{10} алкил, замещенный аминогруппой, где аминогруппа замещена C_1-C_{10} алкилкарбонильной группой или C_3-C_8 циклоалкилкарбонильной группой и C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным 1 заместителем, выбранным из C_1-C_{10} алкила и галогена.

7. Применение по п.1, где R представляет собой аминогруппу, замещенную 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C_1-C_{10} алкил и C_3-C_8 циклоалкилкарбонильную группу.

8. Применение по п.1, где R представляет собой 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 атом азота и 1 гетероатом, выбранный из кислорода и серы.

9. Применение по п.1, где R представляет собой C_1-C_{10} алкил, замещенный гидроксигруппой.

10. Применение по п.1, где соединение формулы 1 выбрано из группы, включающей

7-пиридин-4-ил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина дигидрохлорид;

7-пиридин-3-ил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина дигидрохлорид;

N-бензил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамида гидрохлорид;

N-(2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамида гидрохлорид;

N-(4-метилбензил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамида гидрохлорид;

3-(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)пропанамида гидрохлорид;

7-[(2-хлорбензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина гидрохлорид;

7-[(3-фторбензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина гидрохлорид;

7-[(4-хлорбензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина гидрохлорид;

7-[(4-метилбензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина гидрохлорид;

2-метил-N-(4-метилфенил)-N-[(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)метил]пропанамида гидрохлорид;

N-[(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)метил]-N-(4-фторфенил)ацетамида гидрохлорид;

N-[(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)метил]-N-фенилциклопропанкарбоксамида гидрохлорид;

N,N-диметил-(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)амин дигидрохлорид;

N-(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)циклопропанкарбоксамида гидрохлорид;

7-(морфолин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина дигидрохлорид;

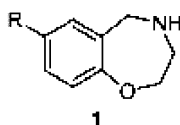
1-(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)этанола гидрохлорид;

(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-ил)метанола гидрохлорид.

11. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое заболевание, нейродегенеративное заболевание и сердечно-сосудистое расстройство.

12. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из депрессии, тревожных состояний, биполярных расстройств, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройств, вызванных стрессом, психозов, шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, эпилепсии, мигрени, повышенного артериального давления (гипертензии), злоупотребления алкоголем или наркотиками, никотиновой зависимости, расстройств пищевого поведения, диабета, осложнений вследствие диабета, дислипидемии, расстройств, связанных с потреблением и усвоением энергии, расстройств, связанных с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройств сна и циркадных ритмов.

13. Применение фармацевтической композиции для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где соединение формулы 1 представляет собой



где R выбран из группы, состоящей из

C_1-C_{10} алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из группы, включаю-

щей

гидроксигруппу;

аминокарбонильную группу, необязательно замещенную 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C_1-C_{10} алкил и C_3-C_8 циклоалкил;

аминогруппу, где аминогруппа необязательно замещена 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C_1-C_{10} алкилкарбонильную группу, C_3-C_8 циклоалкилкарбонильную группу и C_6-C_{14} арил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из C_1-C_{10} алкила и галогена; и

C_1-C_{10} алкоксигруппу, где алкоксигруппа необязательно замещена C_6-C_{14} арилом, необязательно замещенным 1-5 заместителями, выбранными из C_1-C_{10} алкила и галогена;

аминокарбонильной группы, необязательно замещенной 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C_1-C_{10} алкил и C_1-C_{10} алкил C_6-C_{14} арил, где C_6-C_{14} арил необязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из C_1-C_{10} алкила и галогена;

аминогруппы, необязательно замещенной 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей C_1-C_{10} алкил и C_3-C_8 циклоалкилкарбонильную группу;

5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 2 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом 1 гетероатом представляет собой азот.

14. Применение фармацевтической композиции по п.13, где указанное вспомогательное вещество выбрано из группы, включающей фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель и растворитель.

15. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.13, 14, где указанная фармацевтическая композиция выполнена в виде лекарственной формы, выбранной из группы, включающей таблетку, порошок, гранулу, драже, суспензию, пеллету, капсулу, саше и инъекционный раствор.

16. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.13-15, где указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое заболевание, нейродегенеративное заболевание и сердечно-сосудистое расстройство.

17. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.13-15, где указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из депрессии, тревожных состояний, биполярных расстройств, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройств, вызванных стрессом, психозов, шизофрении, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, эпилепсии, мигрени, повышенного артериального давления (гипертензии), злоупотребления алкоголем или наркотиками, никотиновой зависимости, расстройств пищевого поведения, диабета, осложнений вследствие диабета, дислипидемии, расстройств, связанных с потреблением и усвоением энергии, расстройств, связанных с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройств сна и циркадных ритмов, и сердечно-сосудистых расстройств.

