

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044010

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.18

(51) Int. Cl. C07D 491/056 (2006.01)

(21) Номер заявки
201990400

(22) Дата подачи заявки
2017.07.28

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/368,526

(56) US-A-4500543

(32) 2016.07.29

US-A-3438995

(33) US

"Pubchem CID 12175079" Create Date: 07

(43) 2019.07.31

February 2007 (07.02.2007); Date Accessed: 13

(86) PCT/US2017/044517

November 2017 (13.11.2017); pg. 3, compound listed

(87) WO 2018/023072 2018.02.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

СУНОВИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

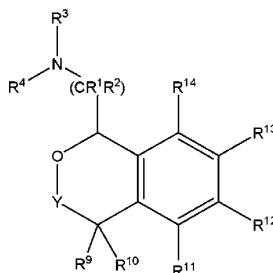
(72) Изобретатель:

Ханания Галин Дж., Хеффернан
Мишел Л.Р., Джонс Филип Глин, Се
Линхун (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны соединения формулы (I)



I,

и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения. Описаны способы лечения неврологических или психиатрических заболеваний и расстройств у нуждающегося в этом субъекта.

B1

044010

044010

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к 1-аминометилизохромановым соединениям и содержащим их фармацевтическим композициям для лечения заболеваний и расстройств центральной нервной системы. Данные заболевания и расстройства включают депрессию, биполярное расстройство, боль, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, психостимуляцию, зависимость, социальное расстройство, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, тревожное расстройство, аутизм, когнитивное нарушение или нейропсихиатрический симптом, такой как апатия, депрессия, тревога, когнитивное нарушение, психоз, агрессия, возбуждение, нарушение самоконтроля и нарушение сна при неврологических заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера или Паркинсона.

Все публикации, патенты, патентные заявки и другие ссылки, цитируемые в данной заявке, включены в настоящее изобретение с помощью ссылки во всей своей полноте для всех целей и, в некоторой степени, как если каждая отдельная публикация, патент, патентная заявка или другая ссылка была конкретно и индивидуально показана как включенная с помощью ссылки во всей своей полноте для всех целей. Цитирование ссылки в настоящем изобретении не следует понимать как допущение того, что представляет собой предшествующий уровень техники настоящего изобретения.

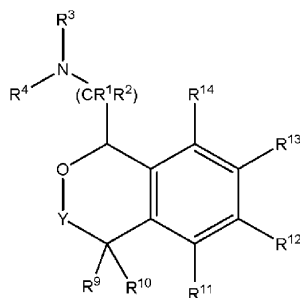
Уровень техники настоящего изобретения

Заболеваниям и расстройствам центральной нервной системы подвержен большой диапазон популяции с различающейся тяжестью. Неврологические и психиатрические заболевания и расстройства включают большую депрессию, шизофрению, биполярное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), паническое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), среди других. Данные заболевания и расстройства поражают мышление, настроение, поведение и социальное взаимодействие индивида и могут значительно повреждать ежедневную жизнедеятельность. См., например, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (2000) ("DSM-IV-TR"); Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed., American Psychiatric Association (2013) ("DSM 5"). Более того, нейропсихиатрические симптомы, такие как апатия, депрессия, тревога, когнитивное нарушение, психоз, агрессия, возбуждение, нарушение самоконтроля и нарушение сна в настоящее время признаны в качестве основных патологий неврологических заболеваний и расстройств, таких как болезнь Альцгеймера или Паркинсона.

Тогда как лекарственные препараты имеются для некоторых аспектов данных заболеваний, остается необходимость в эффективной терапии различных неврологических и психиатрических заболеваний и расстройств. Например, тогда как нормотимики, такие как литий и вальпроат, антидепрессанты и антипсихотики применяют для лечения расстройств настроения, необходимы более эффективные терапии, и современные антипсихотики могут быть эффективными в лечении позитивных симптомов шизофрении, но дела обстоят хуже с негативными и когнитивными симптомами. Кроме того, современные антидепрессанты обычно являются эффективными только для части субъектов, страдающих от депрессии. Более того, несмотря на тот факт, что поведенческие и психиатрические симптомы неврологического заболевания, такого как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, являются основными причинами для институционализации субъектов, для их лечения имеется всего несколько лекарственных средств.

Сущность настоящего изобретения

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, где

Y представляет собой $-C(R^5R^6)-$;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из H, алифатического (C_1 - C_8)углеводорода и (C_3 - C_6)циклоалкила, где алифатический (C_1 - C_8)углеводород необязательно замещен одним или более из галогена, гидроксила, (C_1 - C_6)алкокси, amino, (C_1 - C_6)алкиламино и ди(C_1 - C_6)алкиламино;

или взятые вместе R^1 и R^2 могут образовывать (C_3 - C_6)циклоалкил;

каждый R^5 и R^6 представляет собой H;

R^9 и R^{10} независимо выбраны из H, галогена, гидроксила, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)галогеналкила и (C_1 - C_6)алкокси;

R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо выбраны из H, галогена, циано, алифатического (C_1 - C_8)углеводорода, (C_3 - C_6)циклоалкила, (C_1 - C_6)галогеналкила, аминокарбонила, (C_1 - C_6)алкиламинокарбонила, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонила, (C_1 - C_6)ацила, (C_1 - C_6)галогеналкокси, гидрокси(C_1 - C_6)алкила, карбоксы,

(C₁-C₆)алкоксикарбонила, ацетокси, нитро, amino, (C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино и аминоксульфонилу;

или, взятые вместе, любая соседняя пара R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ может образовывать конденсированный дифтор-1,3-диоксол, 2,3-дигидрофуран, необязательно моно- или дизамещенный фтором, или 2,5-дигидрофуран, необязательно моно- или дизамещенный фтором.

В данных соединениях и композициях по меньшей мере один из R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ является отличным от водорода. Также, если только один из R¹² или R¹³ представляет собой метокси, то оставшийся из R¹², R¹³ и R¹⁴ может не представлять собой H. Более того, когда один или два из R¹², R¹³ и R¹⁴ представляют собой метокси, то каждый R³ и R⁴ независимо выбран из H и метила.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения неврологического или психиатрического заболевания или расстройства у субъекта, включающему введение указанному субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанных в настоящем изобретении.

Краткое описание фигур

Фиг. 1a и 1b показывают эффект репрезентативных соединений настоящего изобретения на мышей в тесте на принудительное плавание.

Фиг. 2a и 2b показывают эффект репрезентативных соединений настоящего изобретения на ингибирование HLA, вызванной РСР.

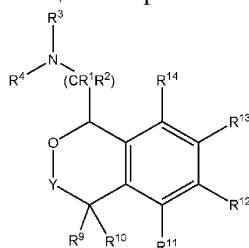
Фиг. 3a-3d показывают эффект репрезентативных соединений настоящего изобретения на мышей в тесте на гиперлокомоцию, вызванную амфетамином.

Фиг. 4a-4c показывают эффект репрезентативных соединений настоящего изобретения на мышей в тесте на подвешивание мышей за хвост.

Подробное описание

Способы настоящего изобретения относятся к применению соединений и композиций, описанных в настоящем изобретении, для лечения неврологических или психиатрических заболеваний, расстройств или нарушений. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой депрессию, биполярное расстройство, боль, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, психостимуляцию, зависимость, социальное расстройство, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, тревожное расстройство, нарушение движений, эпилепсию, аутизм, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или когнитивные нарушения. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой депрессию, в частности не поддающуюся лечению депрессию (TRD), большое депрессивное расстройство (MDD), униполярную депрессию, биполярную депрессию или депрессию, связанную с другим заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах осуществления нарушения при неврологических заболеваниях или расстройствах, таких как болезнь Альцгеймера или Паркинсона, включают нейропсихиатрические симптомы, такие как апатия, депрессия, тревога, когнитивное нарушение, психоз, агрессия, возбуждение, расстройства самоконтроля и/или расстройства сна.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где

Y представляет собой -C(R⁵R⁶)-;

R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из H и алифатического (C₁-C₈)углеводорода, (C₃-C₆)циклоалкила, где алифатический (C₁-C₈)углеводород необязательно замещен одним или более из галогена, гидроксила, (C₁-C₆)алкокси, amino, (C₁-C₆)алкиламино и ди(C₁-C₆)алкиламино;

или взятые вместе R¹ и R² могут образовывать (C₃-C₆)циклоалкил;

каждый R⁵ и R⁶ представляет собой H;

R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из H, галогена, гидроксила, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила и (C₁-C₆)алкокси;

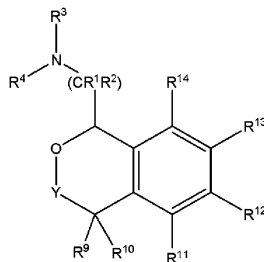
R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из H, галогена, циано, алифатического (C₁-C₈)углеводорода, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₁-C₆)галогеналкила, аминоккарбонила, (C₁-C₆)алкиламинокарбонила, ди(C₁-

(C₆)алкиламинокарбонила, (C₁-C₆)ацила, (C₁-C₆)галогеналкокси, гидрокси(C₁-C₆)алкила, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, ацетокси, нитро, amino, (C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино и аминосульфо-нила;

или взятые вместе любая соседняя пара R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ могут образовывать конденсированный дифтор-1,3-диоксол, 2,3-дигидрофуран, необязательно моно- или дизамещенный фтором или 2,5-дигидрофуран, необязательно моно- или дизамещенный фтором.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ является отличным от водорода. В некоторых вариантах осуществления, если только один из R¹² или R¹³ представляет собой метокси, то оставшийся из R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ могут не представлять собой H. В некоторых вариантах осуществления, когда один или два из R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ представляют собой метокси, то каждый R³ и R⁴ независимо выбран из H и метила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I



I,

или их фармацевтически приемлемой соли, где

Y представляет собой -C(R⁵R⁶)-;

R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из H, алифатического (C₁-C₈)углеводорода и (C₃-C₆)циклоалкила, где алифатический (C₁-C₈)углеводород необязательно замещен одним или более из галогена, гидроксила, (C₁-C₆)алкокси, amino, (C₁-C₆)алкиламино и ди(C₁-C₆)алкиламино;

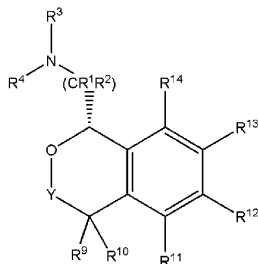
или, взятые вместе, R¹ и R² могут образовывать (C₃-C₆)циклоалкил;

R⁵ и R⁶ независимо выбраны из H, фтора, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)галогеналкила;

R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из H, галогена, гидроксила, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила и (C₁-C₆)алкокси;

R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из H, галогена, циано, алифатического (C₁-C₈)углеводорода, (C₃-C₆)циклоалкила, (C₁-C₆)галогеналкила, аминокарбонила, (C₁-C₆)алкиламинокарбонила, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонила, (C₁-C₆) ацила, (C₁-C₆)галогеналкокси, гидрокси(C₁-C₆)алкила, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, ацетокси, нитро, amino, (C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино или аминосульфо-нила.

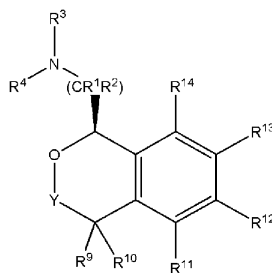
В одном варианте осуществления конфигурация является формулы Ia



Ia,

или ее фармацевтически приемлемая соль.

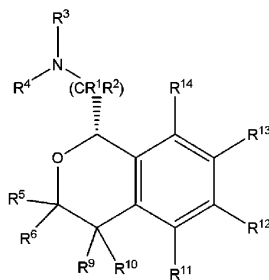
В одном варианте осуществления конфигурация формулы Ib



Ib,

или ее фармацевтически приемлемая соль.

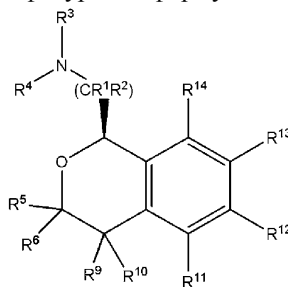
В одном варианте осуществления, конфигурация формулы IIa



IIa,

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления конфигурация формулы IIb



IIb,

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород или метил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой водород или метил.

В некоторых вариантах осуществления R^9 и R^{10} независимо выбраны из H, фтора и метила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород или метил; R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород или метил; R^5 представляет собой водород и R^6 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 и R^6 представляет собой водород и R^9 и R^{10} независимо выбраны из H, фтора и метила.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляют собой H. В других вариантах осуществления один из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой фтор, хлор, метил или циано, и оставшиеся три представляют собой H. В некоторых из данных вариантов осуществления R^{12} и R^{13} представляют собой H, один из R^{11} и R^{14} выбран из фтора, хлора, метила и циано, и другой из R^{11} и R^{14} представляет собой H. В еще других вариантах осуществления два из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляют собой фтор, хлор, метил или циано, и оставшиеся два представляют собой H. В некоторых из данных вариантов осуществления R^{12} и R^{13} представляют собой H и R^{11} и R^{14} выбраны из фтора, хлора, метила и циано.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород или метил; R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород или метил; R^5 , R^6 , R^9 и R^{10} представляют собой водород. В других из данных вариантов осуществления R^{12} и R^{13} представляют собой H, один из R^{11} и R^{14} выбран из фтора, хлора, метила и циано и другой из R^{11} и R^{14} представляет собой H. В еще других из данных вариантов осуществления R^{12} и R^{13} представляют собой H и R^{11} и R^{14} выбраны из фтора, хлора, метила и циано. В некоторых из данных вариантов осуществления R^{14} выбран из фтора, хлора, метила и циано.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород или метил; R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород или метил; R^5 , R^6 , R^9 и R^{10} представляют собой водород и R^{14} выбран из фтора, хлора, метила и циано, и R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород или метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , и R^{14} представляют собой водород; R^9 и R^{10} представляют собой водород; один из R^{12} и R^{13} выбран из фтора, хлора, метила и циано, и другой из R^{12} и R^{13} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород или метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} и R^{14} представляют собой водород; один или оба из R^9 и R^{10} выбран из метила и фтора; и R^{12} и R^{13} представляют собой водород. В некоторых из данных вариантов осуществления R^3 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 и R^6 представ-

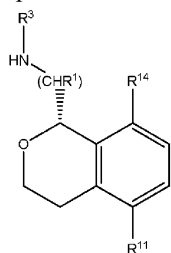
ляют собой водород; R^9 , R^{10} и R^{11} представляют собой водород, и один из R^{12} , R^{13} или R^{14} выбран из фтора, хлора, метила и циано, и оставшиеся три представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 и R^{10} представляют собой водород; R^{11} и R^{14} представляют собой фтор и R^{12} и R^{13} представляют собой H.

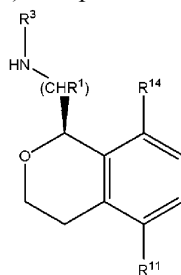
В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^3 представляют собой водород или метил; R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{13} и R^{14} представляют собой водород и один из R^{11} и R^{12} представляет собой фтор, и другой представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^3 представляют собой водород или метил; R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{12} представляют собой водород; R^9 представляет собой водород или фтор; R^{11} представляет собой водород или фтор и R^{13} и R^{14} представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^3 представляют собой водород или метил; R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , представляют собой водород; R^{10} представляет собой водород или метил; R^{11} представляет собой водород или фтор; R^{12} и R^{13} представляют собой водород и R^{14} выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано. В некоторых из данных вариантов осуществления R^{10} представляет собой водород. В некоторых из данных вариантов осуществления C(1) изохромана имеет абсолютную конфигурацию:

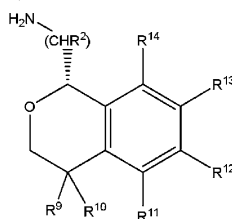


В других вариантах осуществления, C(1) изохромана имеет абсолютную конфигурацию

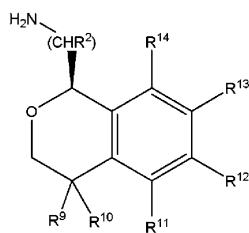


В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород или метил; R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород или метил; R^5 представляет собой водород и R^6 представляет собой водород. В некоторых из данных вариантов осуществления R^4 представляет собой водород; и каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой водород, метил или фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород или метил; оба R^3 и R^4 представляют собой водород; оба R^5 и R^6 представляют собой водород; каждый R^9 и R^{10} выбран из водорода, метила и фтора; R^{11} представляет собой водород, фтор, хлор или метил и R^{12} представляет собой водород или фтор. В некоторых из данных вариантов осуществления R^{13} представляет собой водород или фтор и R^{14} выбран из водорода, метила и фтора. В некоторых из данных вариантов осуществления R^2 представляет собой метил. В некоторых из данных вариантов осуществления оба R^9 и R^{10} представляют собой водород. В некоторых из данных вариантов осуществления только один из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} является отличным от водорода. В некоторых вариантах осуществления C(1) изохромана имеет абсолютную конфигурацию:

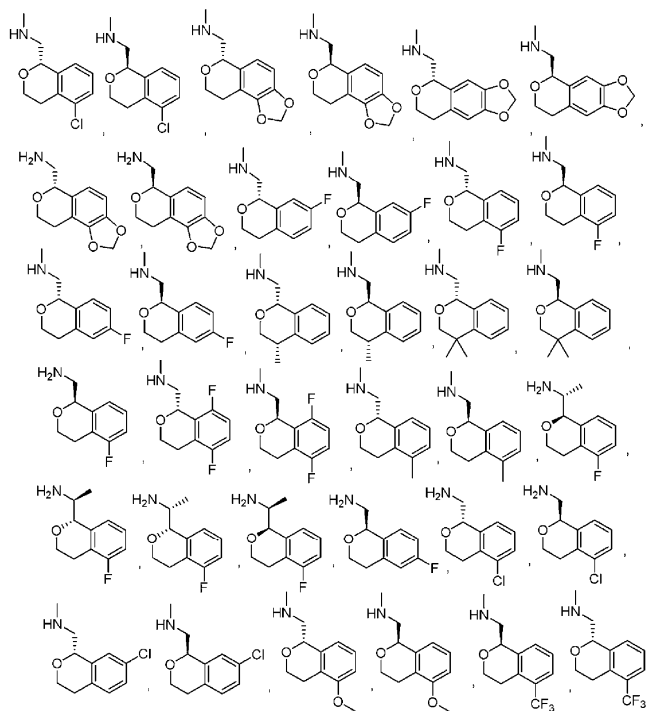


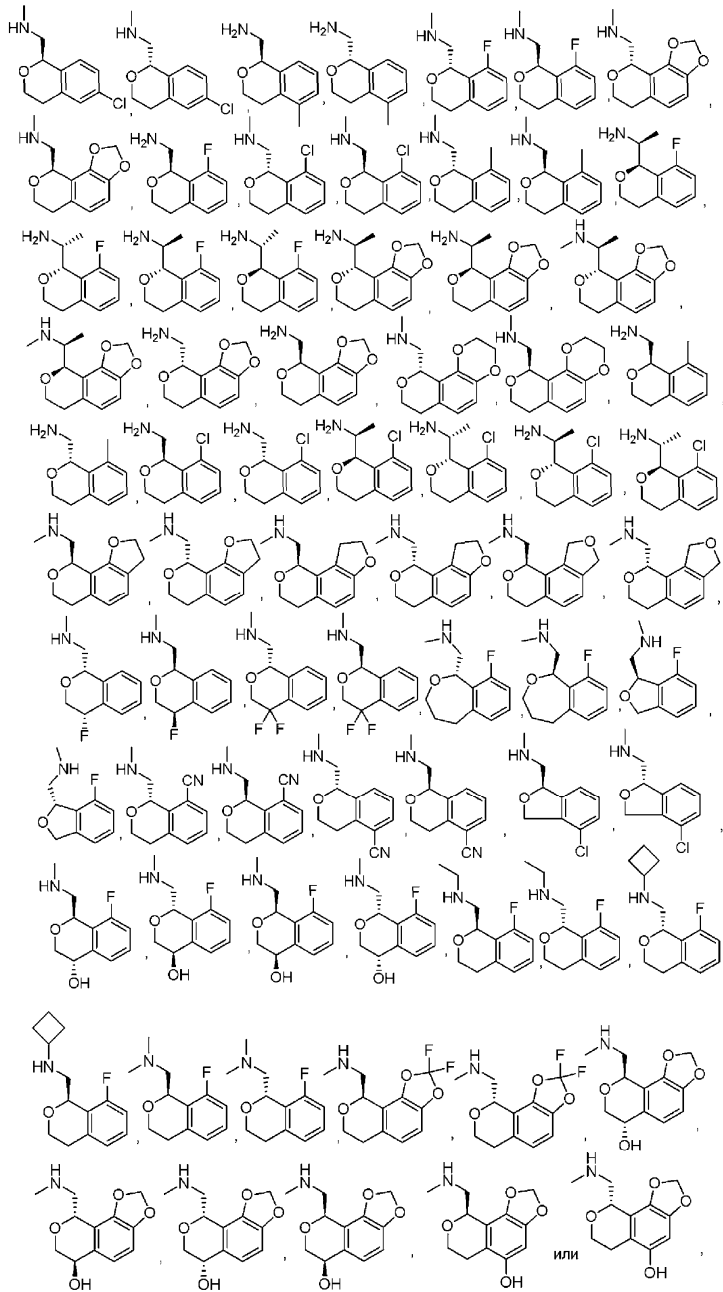
В других вариантах осуществления C(1) изохромана имеет абсолютную конфигурацию:



В одном варианте осуществления обеспечивают соединения формулы (I), которые являются более чем на 90% энантиомерно чистыми. В другом варианте осуществления обеспечивают соединения формулы I, которые являются более чем на 95% энантиомерно чистыми.

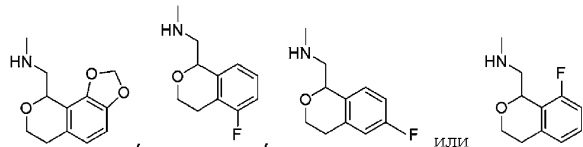
В одном варианте осуществления обеспечивают соединение формулы (I), где указанное соединение представляет собой





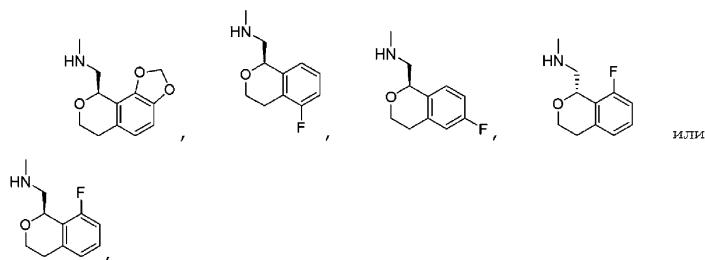
или их фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, обеспечивают соединение формулы I, где указанное соединение представляет собой



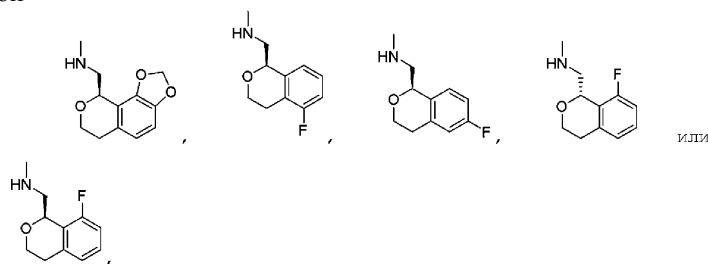
или их фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления обеспечивают соединение формулы (I), где указанное соединение представляет собой



или их фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления обеспечивают соединение формулы (I), где указанное соединение представляет собой

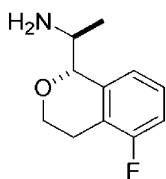


и имеет более чем 90% энантиомерную чистоту. В другом варианте осуществления указанное соединение имеет более чем 95% энантиомерную чистоту

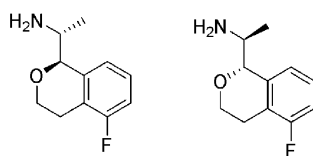
Соединения и композиции и определения

Соединения и композиции настоящего изобретения включают соединения и композиции, описанные в общем выше, и дополнительно проиллюстрированные классами, подклассами и типами, описанными в настоящем изобретении. Как применяют в настоящем изобретении, следующие определения следует применять, если не указано иначе. Исчерпывающий список сокращений, применяемых химиками-органиками (т.е. специалистами в данной области техники) приведен в первом выпуске каждого тома the Journal of Organic Chemistry. Определения в нем, которые обычно представлены в таблице, озаглавленной "Standard List of Abbreviations", представляют собой определения, применяемые в настоящем изобретении.

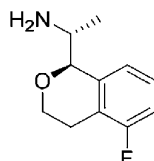
Графические представления рацемических, амбискалемических и скалемических или энантиомерно чистых соединений, применяемые в настоящем изобретении, представляют собой измененную версию обозначений, взятых в Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985): обычные линии не дают информации об стереохимии и передают только соединение; цельный и прерывистый клин применяют для обозначения абсолютной стереохимии хирального элемента; сплошные и прерывистые жирные линии представляют собой геометрические идентификаторы, показывающие относительную конфигурацию, показанную, но не обязательно указывающую на рацемический характер; и клиновидные контуры и пунктирные линии обозначают энантиомерно чистые соединения указанной относительной стереохимии неопределенной абсолютной конфигурации. Например, графическое представление



показывает транс-положение двух хиральных центров, то есть любой из двух или обе из двух презентаций ниже:



В любом соотношении от чистых энантиомеров до рацематов, тогда как представление



указывает на один энантиомер с указанной абсолютной конфигурацией, например ((R)-1-((R)-5-фторизохроман-1-ил)этан-1-амин на иллюстрации выше. В тексте, описывающем стереохимию приме-

ров, применяют условные обозначения из Chemical Abstracts. Таким образом, "(R)-1-((R)-5-rel..." указывает на то, что два хиральных центра находятся в таком относительном положении, которое будет показано на структурной диаграмме сплошной жирной и пунктирной линиями, тогда как "(R)-1-((R)-5-..." без "rel" указывает на один энантиомер такой абсолютной конфигурации, которая будет показано на структурной диаграмме сплошным и прерывистым клинами.

"Энантиомерный избыток" или "% энантиомерный избыток" композиции можно рассчитать, применяя уравнение, показанное ниже. В примере, показанном ниже, композиция содержит 90% одного энантиомера, например S энантиомера, и 10% другого энантиомера, например R энантиомера. $ee = (90 - 10) / 100 = 80\%$.

Таким образом, считают, что композиция, содержащая 90% одного энантиомера и 10% другого энантиомера, имеет энантиомерный избыток 80%. Некоторые композиции, описанные в настоящем изобретении, имеют энантиомерный избыток по меньшей мере приблизительно 50%, 75%, 90%, 95% или 99% S энантиомера. Другими словами, композиции имеют энантиомерный избыток S энантиомера по сравнению с R энантиомером. В других вариантах осуществления некоторые композиции, описанные в настоящем изобретении, имеют энантиомерный избыток, по меньшей мере, приблизительно 50%, 75%, 90%, 95% или 99% R энантиомера. Другими словами, композиции имеют энантиомерный избыток R энантиомера по сравнению с S энантиомером.

Например, изомер/энантиомер можно в некоторых вариантах осуществления обеспечивать по существу не содержащим соответствующего энантиомера, и его можно также называть "оптически обогащенным", "энантиомерно обогащенным", "энантиомерно чистым" и "нерацемическим", как применяют взаимозаменяемо в настоящем изобретении. Данные термины относятся к композициям, в которых процент по весу одного энантиомера является большим чем процент по весу одного энантиомера в контрольной смеси рацемической композиции (например, большее чем 1:1 по весу). Например, энантиомерно обогащенный препарат S энантиомера обозначает препарат соединения, содержащего более чем приблизительно 50% по весу S энантиомера относительно R энантиомера, такое как по меньшей мере приблизительно 75% по весу, дополнительно, такое как по меньшей мере приблизительно 80% по весу. В некоторых вариантах осуществления обогащение может быть значительно большим чем приблизительно 80% по весу, обеспечивая "по существу энантиомерно обогащенный", "по существу энантиомерно чистый" или "по существу нерацемический" препарат, который относится к препаратам композиций, которые содержат по меньшей мере приблизительно 85% по весу одного энантиомера относительно другого энантиомера, такой как по меньшей мере приблизительно 90% по весу и дополнительно такое, как по меньшей мере 95% по весу. В определенных вариантах осуществления соединение, обеспечиваемое в настоящем изобретении, состоит из, по меньшей мере, приблизительно 90% по весу одного энантиомера. В других вариантах осуществления соединение состоит из по меньшей мере приблизительно 95, 98 или 99% по весу одного энантиомера.

В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой рацемическую смесь (S)- и (R)-изомеров. В других вариантах осуществления в настоящем изобретении обеспечивают смесь соединений, в которой отдельные соединения смеси находятся преимущественно в (S)- или (R)-изомерной конфигурации. Например, смесь соединения имеет (S)-энантиомерный избыток более чем приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,5% или более. В других вариантах осуществления смесь соединения имеет (S)-энантиомерный избыток от более чем приблизительно 55% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 60% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 65% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 70% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 75% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 80% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 85% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 90% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 95% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 96% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 97% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 98% до более чем приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 99% до приблизительно 99,5% или более.

В других вариантах осуществления смесь соединения имеет (R)-энантиомерную чистоту более чем приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,5% или более. В некоторых других вариантах осуществления, смесь соединения имеет (R)-энантиомерный избыток от более чем приблизительно 55% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 60% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 65% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 70% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 75% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 80% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 85% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 90% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 95% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 96% до прибли-

зительно 99,5%, от более чем приблизительно 97% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 98% до более чем приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 99% до приблизительно 99,5% или более.

В других вариантах осуществления смесь соединения содержит идентичные химические молекулы, за исключением их стереохимических ориентаций, а именно (S)- или (R)-изомеры. Например, если соединение, описанное в настоящем изобретении, содержит -CH(R)-звено и R не представляет собой водород, то -CH(R)- находится в (S)- или (R)-стереохимической ориентации для каждой из идентичных химических молекул. В некоторых вариантах осуществления смесь идентичных химических молекул представляет собой рацемическую смесь (S)- и (R)-изомеров. В другом варианте осуществления смесь идентичных химических молекул (за исключением их стереохимических ориентации) содержит преимущественно (S)-изомеры или преимущественно (R)-изомеры. Например, (S)-изомеры в смеси идентичных химических молекул присутствуют при приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,5% или более относительно (R)-изомеров. В некоторых вариантах осуществления (S)-изомеры в смеси идентичных химических молекул присутствуют при (S)-энантиомерном избытке от более чем приблизительно 55% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 60% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 65% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 70% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 75% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 80% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 85% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 90% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 95% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 96% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 97% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 98% до более чем приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 99% до приблизительно 99,5% или более.

В другом варианте осуществления (R)-изомеры в смеси идентичных химических молекул (за исключением их стереохимических ориентации) присутствуют при приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,5% или более относительно (S)-изомеров. В некоторых вариантах осуществления, (R)-изомеры в смеси идентичных химических молекул (за исключением их стереохимических ориентации) присутствуют при (R)-энантиомерном избытке от более чем приблизительно 55% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 60% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 65% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 70% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 75% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 80% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 85% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 90% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 95% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 96% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 97% до приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 98% до более чем приблизительно 99,5%, от более чем приблизительно 99% до приблизительно 99,5% или более.

Гидрокарбил относится к любому заместителю, состоящему из водорода и углерода в качестве единственных составляющих его элементов. C₁-C₂₀ углеводород включает, например, алкил, циклоалкил, полициклоалкил, алкенил, алкинил, арил и их комбинации. Примеры включают бензил, фенэтил, циклогексилметил, адамантил, камфорил и нафтилэтил. Ароматические углеводороды включают бензол (фенил), нафталин (нафтил), антрацен и т.д. Алифатические углеводороды представляют собой углеводороды, которые не являются ароматическими; они могут быть насыщенными или ненасыщенными, циклическими, линейными или разветвленными, или их комбинациями. Алифатические углеводороды включают, например, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и их комбинации. Неограничивающие примеры алифатических углеводородов включают изопропил, 2-бутенил, 2-бутинил, циклопентил, циклопропилметил, норборнил и подобные.

Если не указано иначе, предполагается, что алкил (или алкилен) включает нормальные или разветвленные насыщенные углеводородные структуры и их комбинации. Алкил относится к алкильным группам из 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, более предпочтительно 1-6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил и подобные.

Циклоалкил представляет собой подкласс углеводорода и включает циклические углеводородные группы из 3-8 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, норборнил и подобные.

Если не указано иначе, предполагается, что термин "карбоцикл" включает кольцевые системы, в которых все кольцевые атомы являются углеродами, но любой степени окисления. Таким образом, (C₃-C₁₀) карбоцикл относится к неароматическим и к ароматическим системам, включая такие системы, как циклопропан, бензол и циклогексен; (C₈-C₁₂) карбополицикл относится к таким системам, как норборнан,

декалин, индан и нафталин. Карбоцикл, если иначе не ограничен, относится к моноциклам, бициклам и полициклам, включая мостиковые структуры.

Гетероцикл обозначает алифатический или ароматический карбоциклический остаток, в котором один-четыре углерода замещены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S. Гетероатомы азот и сера можно необязательно окислять, и гетероатом азота можно необязательно кватернизировать. Если не указано иначе, гетероцикл может быть неароматическим (гетероалифатическим) или ароматическим (гетероарил).

Гетероцикл, если иначе не ограничен, относится к моноциклам, бициклам и полициклам, включая мостиковые структуры. Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются, пирролидин, пиразол, пиррол, индол, хинолин, изохинолин, тетрагидроизохинолин, бензофуран, бензодиоксан, бензодиоксол (обычно называемый метилendioксифенил, при появлении в качестве заместителя), тетразол, морфолин, тиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, тиофен, фуран, оксазол, оксазолин, изоксазол, атропин, диоксан, тетрагидрофуран и подобные. Примеры гетероциклических остатков включают пиперазинил, пиперидинил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразинил, оксазолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазлидинил, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил (также исторически называемый тиофенилом), бензотиенил, тиаморфолинил, оксадиазолил, тиазолил, дигидрофурил, диоксол, дигидродиоксин и тетрагидрохинолинил.

Гидрокарбилокси относится к группе из 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, более предпочтительно 1-6 атомов углерода, присоединенных к основной молекулы через кислород. Алкокси представляет собой подкласс гидрокарбилокси и включает группы нормальной или разветвленной конфигурации. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси и подобные. Низший алкокси относится к группе, содержащей один-четыре углерода. Термин "галоген" обозначает атом фтора, хлора, брома или йода.

Термин "галоген" обозначает фтор, хлор, бром или йод. В одном варианте осуществления галоген может представлять собой фтор или хлор. В следующем варианте осуществления галоген представляет собой фтор.

Если не указано иначе, ацил относится к формуле и группам из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 атомов углерода нормальной, разветвленной, циклической конфигурации, насыщенным, ненасыщенным и ароматическим и их комбинациям, присоединенным к основной структуре через карбонильную функцию. Примеры включают ацетил, бензоил, пропионил, изобутирил и подобные. Низший ацил относится к группе, содержащей один-четыре атома углерода. Кислород с двойной связью, при ссылке на сам заместитель, называют "оксо".

Как применяют в настоящем изобретении, термин "необязательно замещенный" можно применять взаимозаменяемо с "незамещенный или замещенный". Термин "замещенный" относится к замещению одного или более атомов водорода в конкретной группе конкретным радикалом. Например, замещенный алкил, арил, циклоалкил, гетероциклический и т.д. относится к алкилу, арилу, циклоалкилу или гетероциклилу, в котором один или более атомов H в каждом остатке замещены галогеном, галогеналкилом, гидрокарбилом, ацилом, алкоксиалкилом, гидроксидом низшим алкилом, карбонилем, фенилом, гетероарилем, бензолсульфонилем, гидроксидом, гидрокарбилокси, галогеналкокси, оксаалкилом, карбокси, алкоксикарбонилем [-C(=O)O-алкил], алкоксикарбониламино [HNC(=O)O-алкил], аминокарбонилем (также известным как карбоксамидам) [-C(=O)NH₂], алкиламинокарбонилем [-C(=O)NH-алкил], диалкиламинокарбонилем [-C(=O)N(алкил)₂], циано, ацетокси, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, (алкил)(арил)аминоалкилом, алкиламиноалкилом (включая циклоалкиламиноалкил), диалкиламиноалкилом, диалкиламиноалкокси, гетероциклилалкокси, меркапто, алкилтио, сульфоксидом, сульфоном, сульфониламино, алкилсульфинилем, алкилсульфонилем, ациламиноалкилом, ациламиноалкокси, ациламино, амидино, арилом, бензилом, гетероциклилом, гетероциклилалкилом, фенокси, бензилокси, гетероарилокси, гидроксимино, алкоксимино, оксаалкилом, аминосульфонилем, тритилом, амидино, гуанидино, уреидо, бензилоксифенилом и бензилокси. "Оксо" также включен среди других заместителей, на которые ссылаются в "необязательно замещенный"; специалисту в данной области техники ясно, что, поскольку оксо представляет собой двухвалентный радикал, существуют обстоятельства, в которых он не подходит в качестве заместителя (например, в фениле). В одном варианте осуществления, 1, 2 или 3 атома водорода замещают указанным радикалом. В случае алкила и циклоалкила, более трех атомов водорода можно замещать фтором; действительно, все доступные атомы водорода можно замещать фтором. В конкретных вариантах осуществления, заместители представляют собой галоген, галоген(C₁-C₄)гидрокарбил, галоген(C₁-C₄)гидрокарбилокси, циано, тиоцианато, (C₁-C₄)гидрокарбилсульфинил, (C₁-C₄)гидрокарбилсульфонил, аминосульфонил, нитро, ацетил и ацетамидо. Предпочтительные заместители представляют собой галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)фторалкил, (C₁-C₄)фторалкокси, гидроксидом, amino, (C₁-C₄)алкиламино, ди(C₁-C₄)алкиламино, (C₁-C₄)ациламино, (C₁-C₄)фторалкил и (C₁-C₄)фторалкокси.

Заместители Rⁿ обычно определяют при введении, и они сохраняют свое значение во всем описании и формуле изобретения.

Как применяют в настоящем изобретении и как ясно специалисту в данной области техники, предполагается, что упоминание "соединение", если явно дополнительно не ограничено, включает соли данного соединения. Таким образом, например, упоминание "соединение формулы I", как показано выше, которое содержит основной аминный остаток $-NR^3R^4$, будет включать соли $-NHR^3R^4X$, где X представляет собой любой противоион. В конкретном варианте осуществления, термин "соединение формулы I" относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли; данный термин относится к фармацевтически приемлемой соли соединения, даже если это не утверждается в явной форме. Если иначе не утверждается и показано, также предполагается, что структуры, показанные в настоящем изобретении, включают все стереоизомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и цис-транс изомерные) формы структуры; например, R и S конфигурации для каждого асимметрического центра, (Z) и (E) изомеры двойной связи и (Z) и (E) конформационные изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и цис-транс изомерные (или конформационные) смеси соединений настоящего изобретения включены в объем настоящего изобретения. Если не указано иначе, все таутомерные формы соединения настоящего изобретения включены в объем настоящего изобретения. Дополнительно, если не указано иначе, также предполагается, что структуры, показанные в настоящем изобретении, включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящие структуры, за исключением замещения водорода дейтерием или тритием или замещения углерода ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом, включены в объем настоящего изобретения. В добавление к терапевтическим применениям данные соединения являются пригодными, например, в качестве аналитических инструментов или проб в биологических анализах.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые являются, по результатам тщательной медицинской оценки, подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и подобных, и имеют соразмерное соотношение риск/польза. Фармацевтически приемлемые соли являются хорошо известными в данной области техники. Например, S. M. Berge et al., подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений настоящего изобретения включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислоты представляют собой соли amino группы, образованные с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, виннокаменная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или применяя другие способы, применяемые в данной области техники, такие как ионообмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатную, альгинатную, аскорбатную, аспартатную, бензолсульфонатную, бензоатную, бисульфатную, боратную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, цитратную, циклопентанпропионатную, диглюконатную, додецилсульфатную, этансульфонатную, формиатную, fumarатную, глюконогептаноатную, глицерофосфатную, глюконатную, гемисульфатную, гептаноатную, гексаноатную, гидродидную, 2-гидроксиэтансульфонатную, лактобионатную, лактатную, лауратную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, метансульфонатную, 2-нафталинсульфонатную, никотинатную, нитратную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, пектинатную, персульфатную, 3-фенилпропионатную, фосфатную, пивалатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, сульфатную, тартратную, тиоцианатную, п-толуолсульфонатную, ундеканоатную, валератную соли и подобные. Хотя фармацевтически приемлемые противоионы будут предпочтительными для получения фармацевтических составов, другие анионы являются достаточно приемлемыми в качестве синтетических промежуточных средств. Таким образом, X может представлять собой фармацевтически нежелательные анионы, такие как йодид, оксалат, трифторметансульфонат и подобные, когда данные соли представляют собой химические промежуточные соединения.

Если не указано иначе, предполагается, что слово "включает" (или любой его вариант, например, "включают", "включая" и т.д.) является неограниченным. Например, "A включает 1, 2 и 3" обозначает то, что A включает, но не ограничивается, 1, 2 и 3.

Если не указано иначе, предполагается, что фраза "такой как" является неограниченной. Например, "A может представлять собой галоген, такой как хлор или бром" обозначает то, что A может представлять собой, но не ограничивается, хлор или бром.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к композициям, содержащим соединение настоящего изобретения (или его фармацевтически приемлемую соль) и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду. В некоторых вариантах осуществления количество соединения в композициях настоящего изобретения является таким, что оно является эффективным для лечения, предотвращения и/или борьбы с различными неврологическими и/или психиатрическими заболеваниями, расстройствами и/или симптомами у субъекта. В некоторых вариантах осуществления композицию настоящего изобретения формулируют для введения субъекту, нуждающемуся в данной

композиции. В некоторых вариантах осуществления композицию настоящего изобретения формулируют для перорального введения субъекту.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "субъект", которому предполагается осуществлять введение, включает, но не ограничивается, людей (т.е., мужчину или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического пациента (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодежь, взрослого человека среднего возраста или взрослого человека пожилого возраста)) и/или других приматов (например, макак-крабоедов, макак-резус); млекопитающих, включая млекопитающих, приносящих экономическую пользу, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая птиц, приносящих экономическую пользу, таких как куры, утки, гуси, перепелки и/или индейка.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей соединение, описанное в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении обеспечивают способ лечения неврологических или психиатрических заболеваний и расстройств у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанных в настоящем изобретении. Примеры носителей и вспомогательных веществ являются хорошо известными специалисту в данной области техники и подробно описаны, например, в Ansel, Howard C, et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Составы могут также содержать один или более буферов, стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, агентов, обеспечивающих светонепроницаемость, веществ, способствующих скольжению, технологических добавок, красителей, подсластителей, ароматизирующих добавок, ароматизаторов, разбавителей и других известных добавок, обеспечивая элегантное представление лекарственного средства (т.е., соединения настоящего изобретения или его фармацевтической композиции) или способствуя получению фармацевтического продукта (т.е., лекарственного средства).

Композиции настоящего изобретения можно вводить перорально, парентерально, ингаляцией, местно, ректально, назально, буккально, сублингвально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин "парентеральный", как применяют в настоящем изобретении, включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставной, интрасиновиальный, интрастернальный, интратекальный, внутривенный способ, способ введения в очаг поражения и внутривенную инъекцию или способ вливания. Предпочтительно, композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций настоящего изобретения могут представлять собой водную или масляную суспензию. Данные суспензии можно формулировать согласно способам, известным в данной области техники, применяя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред и растворителей, которые можно применять, есть вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, жирные масла традиционно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения можно вводить перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы.

Количество соединений настоящего изобретения, которое будут комбинировать с материалами носителя, получая композицию в виде единичной лекарственной формы, будут изменяться, в зависимости от ряда факторов, включая реципиента, которого лечат, и конкретного пути введения. Также ясно, что конкретная доза и режим лечения для любого конкретного субъекта будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, время введения, скорость выведения, комбинация лекарственных средств и решение лечащего врача и тяжести конкретного заболевания, которое подвергают лечению. Количество соединения настоящего изобретения в композиции будет также зависеть от конкретного соединения в композиции.

Как применяют в настоящем изобретении, термины "лечение" и "лечить" относятся к обращению, облегчению, замедлению возникновения или ингибированию развития заболевания или расстройства, или одного или более их симптомов, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления лечение можно осуществлять после возникновения одного или более симптомов. В других вариантах осуществления, лечение можно осуществлять в отсутствие симптомов. Например, лечение можно осуществлять на предрасположенном индивиде перед возникновением симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов предрасположенности). Лечение можно также продолжать после устранения симптомов, например, предотвращая или замедляя их

рецидив.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения неврологических или психиатрических заболеваний или расстройств у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения настоящего изобретения (или его фармацевтически приемлемой соли) или композиции, содержащей соединение настоящего изобретения (или его фармацевтически приемлемую соль). Неврологические и/или психиатрические заболевания и расстройства могут проявлять ряд психиатрических и поведенческих симптомов, включая апатию, депрессию, тревогу, когнитивное нарушение, психоз, агрессию, возбуждение, плохой самоконтроль и нарушения сна.

В одном варианте осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой биполярное расстройство, тревогу, депрессию, болезнь Альцгеймера с возбуждением, болезнь Альцгеймера с агрессией или болезнь Альцгеймера с возбуждением и агрессией.

В одном варианте осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой биполярное расстройство, тревогу, депрессию, деменцию, болезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера с возбуждением, болезнь Альцгеймера с агрессией или болезнь Альцгеймера с возбуждением и агрессией, нейродегенеративное расстройство, нейродегенеративное расстройство с поведенческими и психологическими симптомами.

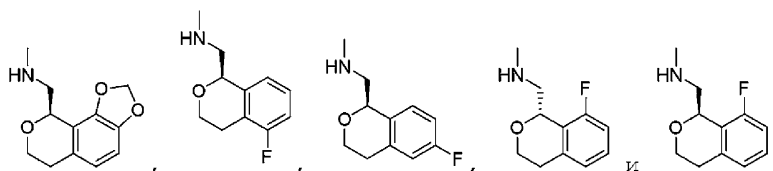
В одном варианте осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой поведенческие и психологические симптомы нейродегенеративного расстройства, включая деменцию и болезнь Альцгеймера. Поведенческие и психологические симптомы включают расстройства восприятия, содержания мышления, настроения или поведения, включая бредовые иллюзии (тревожные взгляды), галлюцинации, возбуждение (легкое расстраивание, повторяющиеся вопросы, споры или жалобы, накопительство, расхаживание, неуместный крик, крик, дезорганизирующие звуки, отказ выходить из дома), агрессию (физическую или вербальную), депрессию или дисфорию, тревогу (волнение, слезка), апатию или безразличие, раскрепощенность (социально неподобающее поведение, сексуально неподобающее поведение, раздражительность или подвижность, двигательные нарушения (повторяющиеся действия без цели, блуждание, рытье), ночное поведение (пробуждение и вставание ночью), импульсивность, дефицит внимания, исполнительную дисфункцию.

Анализы применяли в настоящем изобретении для определения репрезентативных подходящих терапий. Примеры подходящих терапий включают, без ограничения, терапию болезни Альцгеймера с возбуждением, болезни Альцгеймера с агрессией и болезни Альцгеймера с возбуждением и агрессией. Агрессия и возбуждение представляют собой стандартные симптомы при неврологических и психиатрических заболеваниях и расстройствах. Агрессия и возбуждение связаны с гиперактивностью подкорковых областей мозга, которые можно моделировать на животных, применяя психостимуляторы (например, РСР, амфетамин). Например, психостимуляторы вызывают гиперлокомоторную активность (HLA) у животных. Показано, что антипсихотические средства (например, галоперидол, клозапин и рисперидон) снижают вызванную психостимулятором HLA и являются эффективными относительно возбуждения при болезни Альцгеймера. Другие лекарственные средства, применяемые не по одобренным показаниям или проходящие в настоящее время клинические испытания, для лечения возбуждения при болезни Альцгеймера представляют собой нормотимики, такие как литий (который также ослабляет вызванную амфетамином HLA), и антидепрессанты (например, циталопрам). Антидепрессанты показывают активность в анализах, таких как тест на принудительное плавание и тест на подвешивание за хвост. Следовательно, приведенные выше анализы являются полезными в определении подходящих терапий для возбуждения при болезни Альцгеймера и возбуждения/агрессии при других неврологических и психиатрических заболеваниях и расстройствах.

В одном варианте осуществления обеспечивают способ лечения биполярного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий стадию введения указанному субъекту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

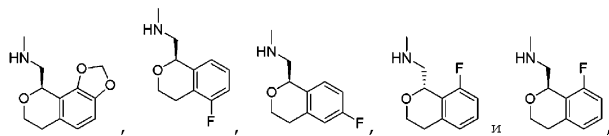
В одном варианте осуществления обеспечивают способ лечения тревоги у нуждающегося в этом субъекта, включающий стадию введения указанному субъекту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления обеспечивают способ лечения неврологического или психиатрического заболевания или расстройства, выбранного из биполярного расстройства, тревоги, депрессии, болезни Альцгеймера с возбуждением, болезни Альцгеймера с агрессией или болезни Альцгеймера с возбуждением и агрессией, у нуждающегося в этом субъекта, включающий стадию введения указанному субъекту эффективного количества соединения, выбранного из



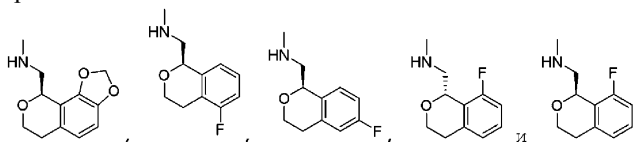
или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления обеспечивают способ лечения биполярного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий стадию введения указанному субъекту эффективного количества соединения, выбранного из



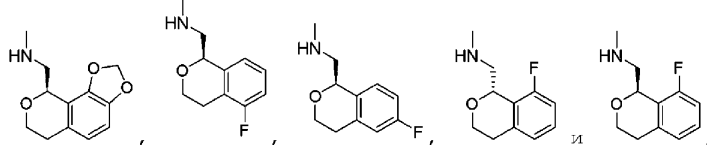
или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивают способ лечения тревоги у нуждающегося в этом субъекта, включающий стадию введения указанному субъекту эффективного количества соединения, выбранного из



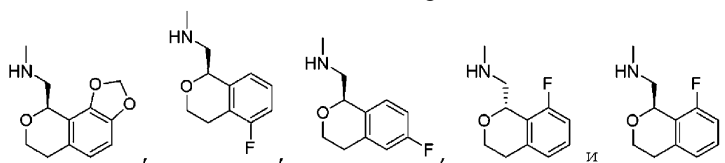
или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивают способ лечения депрессии у нуждающегося в этом субъекта, включающий стадию введения указанному субъекту эффективного количества соединения, выбранного из



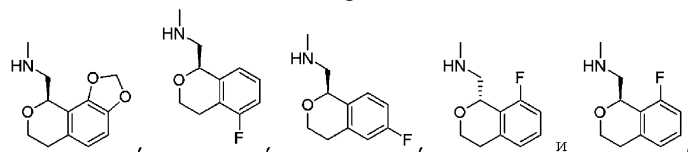
или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивают способ лечения болезни Альцгеймера с возбуждением у нуждающегося в этом субъекта, включающий стадию введения указанному субъекту эффективного количества соединения, выбранного из



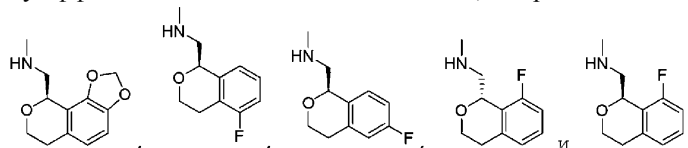
или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивают способ лечения болезни Альцгеймера с агрессией у нуждающегося в этом субъекта, включающий стадию введения указанному субъекту эффективного количества соединения, выбранного из



или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивают способ лечения болезни Альцгеймера с возбуждением и агрессией у нуждающегося в этом субъекта, включающий стадию введения указанному субъекту эффективного количества соединения, выбранного из



или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство выбрано из психоза, включая шизофрению (параноидную, гебефреническую, кататоническую или недифференцированную), шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, индуцированное психотическое расстройство, психотическое расстройство из-за общего состояния здоровья и психотическое расстройство, вызванное веществом или лекарственным средством (например, фенциклидином, кетамином и другим диссоциирующим анестетиком, амфетамином и другими психостимуляторами и кокаином), психоз, свя-

занный с аффективными расстройствами, кратковременный реактивный психоз, шизоаффективный психоз, расстройства "шизофренического спектра", такие как шизоидное или шизотипическое расстройство личности, или заболевание, связанное с психозом (такого как глубокая депрессия, маниакально-депрессивное (биполярное) расстройство, болезнь Альцгеймера и посттравматический стрессовый синдром), включая и положительный, и отрицательный, и когнитивные симптомы шизофрении и других психозов; когнитивных расстройств, включая деменцию (семантическую деменцию, лобно-височную деменцию, деменцию с депрессивными признаками, хроническую, подкорковую деменцию, деменцию с тельцами Леви, комплекс паркинсонизм-ALS деменция и деменцию, связанную с болезнью Альцгеймера, ишемией, мультиинфарктную деменцию, травму, проблемы с сосудами, инсульт, ВИЧ, болезнью Паркинсона, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, болезнь Пика, болезнь Крейтцфельда-Якоба, перинатальную гипоксию или злоупотребление психоактивными веществами), делирия, амнестических расстройств или возрастного снижения когнитивных функций; тревожных расстройств, включая острое стрессовое расстройство, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническую атаку, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство, вызванное разлукой, социальную фобию, специфическую фобию, тревожное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, и тревогу из-за общего состояния здоровья; расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивного поведения (включая делирий, вызванный употреблением психоактивных веществ, персистирующую деменцию, персистирующее амнестическое расстройство, психотическое расстройство или тревожное расстройство; переносимость, зависимость или отказ от психоактивных веществ, включая алкоголь, амфетамины, марихуану, кокаин, галлюциногены, ингалянты, никотин, опиоиды, фенциклидин, седативные средства, снотворные или анксиолитики); расстройств приема пищи, таких как ожирение, нервная булимия, пикацизм и компульсивные расстройства пищевого поведения; биполярных расстройств, включая биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, циклотимическое расстройство, биполярные и родственные расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ или лекарственных средств, биполярное и родственное расстройство в результате другого патологического состояния, другое специфическое биполярное и родственное расстройство, и неуточненные биполярные и родственные расстройства, депрессивные расстройства, включая униполярную депрессию, сезонную депрессию и послеродовую депрессию, атипичную депрессию, кататоническую депрессию, возрастную депрессию, эндогенную депрессию, меланхолическую депрессию, перинатальную депрессию, психогенную депрессию, хроническую депрессию, предменструальный синдром (PMS) и дисфорическое расстройство поздней лютеиновой фазы (PDD), расстройства настроения из-за общего состояния здоровья и расстройства настроения, вызванные употреблением психоактивных веществ; расстройств внимания, обучения и развития, таких как pervазивное расстройство развития, включая аутистическое расстройство, расстройства внимания, включая синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), и расстройство поведения, расстройства, такие как аутизм и расстройства аутистического спектра (включая синдром Аспергера, pervазивное расстройство развития, синдром Ретта и синдром ломкой X-хромосомы), депрессию, неосложненную забывчивость, нарушения обучения в детстве, специфические нарушения обучения, нарушения интеллектуального развития, и закрытую черепно-мозговую травму; нарушений движений и симптомов, включая треморы, дискинезию, дистонию, тики, дисфонию, атаксию, миоклонус, тремор, позднюю дискинезию, синдром беспокойных ног, синдром Туретта, множественную системную атрофию, рассеянный склероз, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона и атипичные паркинсонизмы; эпилепсии; недержания мочи; повреждения нейронов, включая повреждение глаз, ретинопатию или дегенерации желтого пятна глаза, шум в ушах, нарушение и потерю слуха и отек мозга; тошноты; и расстройств сна, включая бессонницу, нарушенный сон, смену часовых поясов, гиперсомнию, катаплексию, апноэ во сне, обструктивное апноэ во сне, расстройство "быстрого сна", синдром беспокойных ног, синдром периодических движений конечностей, расстройство циркадного ритма сна, дисанию, лунатизм, ночные кошмары, ночное недержание мочи, расстройство сна с быстрым движением глаз, расстройство сна, связанное со сменной работой, чрезмерную дневную сонливость, расстройство, связанное с нарушением 24-часового цикла сон-бодрствование, паралич сна и нарколепсию.

В некоторых вариантах осуществлены, неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессию, когнитивное нарушение, инсульт, шизофрению, синдром Дауна или фетальный алкогольный синдром. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое расстройство представляет собой болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое расстройство представляет собой депрессию. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое расстройство представляет собой когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления когнитивное нарушение представляет собой когнитивную дисфункцию, связанную с депрессией, например, большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое расстройство представляет собой инсульт. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое расстройство представляет

собой шизофрению. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое расстройство представляет собой синдром Дауна. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое расстройство представляет собой фетальный алкогольный синдром.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой биполярное расстройство. Биполярные расстройства (включая биполярное расстройство I и II типа) представляют собой серьезные психиатрические расстройства, которые распространены у приблизительно 2% населения и поражают одинаково оба пола. Оно представляет собой возвратно-ремиттирующее заболевание, характеризующееся циклами между повышенным (т.е., маниакальным) и депрессивными настроениями, что отличает его от других расстройств, таких как большое депрессивное расстройство и шизофрения. Биполярное расстройство I типа определяют как возникновение полного маниакального эпизода, хотя большинство индивидов подвергаются значительной депрессии. Симптомы мании включают повышенное или раздражимое настроение, гиперактивность, бред величия, пониженную необходимость во сне, скачки мыслей и, в некоторых случаях, психоз. Депрессивные эпизоды характеризуются ангедонией, грустным настроением, безнадежностью, низкой самооценкой, снижением концентрации и заторможенностью. Биполярное расстройство II типа определяют как возникновение большого депрессивного эпизода и гипоманиакального (менее тяжелой мании) эпизода, хотя субъекты проводят значительно больше времени в депрессивном состоянии. Другие родственные заболевания включают циклотимическое расстройство.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой шизофрению. Шизофрению представляет собой расстройство неизвестного происхождения, которое обычно возникает в первый раз в старшем подростковом возрасте и отмечено характеристиками, такими как психотические симптомы, фазовое прогрессирование и развитие и/или ухудшение социального поведения и профессиональных возможностей. Характеристические психотические симптомы представляют собой расстройство содержания мыслей (например, множественное, фрагментарное, несвязное, неправдоподобное или просто бредовое содержание или идеи преследования) и умственных способностей (например, потеря ассоциации, полет воображения, непоследовательность вплоть до непонятности), а также расстройства восприятия (например, галлюцинации), эмоции (например, несерьезные или неадекватные эмоции), самовосприятие, намерения, импульсы и/или межчеловеческие отношения, и психомоторные расстройства (например, кататония). Другие симптомы также связаны с данным расстройством. Шизофрению классифицируют по подгруппам: параноидальный тип, характеризующийся бредовыми идеями и галлюцинациями и отсутствием нарушения процесса мышления, дезорганизованным поведением и эмоциональной тупостью; дезорганизованный тип, также называемый "гебефренической шизофренией", при которой нарушение мыслительных способностей и уплощение эмоций присутствуют вместе; кататонический тип, при котором проявляются значительные психомоторные расстройства, и симптомы могут включать кататонический ступор и восковую гибкость; и недифференцированный тип, при котором, психотические симптомы присутствуют, но критерии для параноидального, дезорганизованного или кататонического типа не удовлетворяются. Симптомы шизофрении обычно проявляют себя по трем широким категориям: положительные, отрицательные и когнитивные симптомы. Положительные симптомы представляют собой симптомы, которые представляют собой "избыток" нормального опыта, такие как галлюцинации и бредовые идеи. Отрицательные симптомы представляют собой симптомы, когда субъект страдает от недостатка нормального опыта, такие как ангедония и отсутствие социального взаимодействия. Когнитивные симптомы относятся к когнитивным нарушениям у шизофреников, таким как отсутствие постоянного внимания и нарушения принятия решения.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой тревожное расстройство. Тревожные расстройства характеризуются страхом, тревогой и беспокойством, обычно генерализованным и несфокусированным как гиперреакция на ситуацию. Тревожные расстройства отличаются по ситуациям или типам объектов, которые вызывают страх, тревогу или поведения избегания, и связанной с ними когнитивной способностью формировать идеи. Тревога отличается от страха в том, что тревога представляет собой эмоциональную реакцию на предполагаемую будущую угрозу, тогда как страх связан с предполагаемой или реальной непосредственной угрозой. Они также отличаются по содержанию связанных мыслей и убеждений. Примеры тревожных расстройств включают тревожное расстройство в результате разлуки, селективный мутизм, специфическую фобию, социальное тревожное расстройство (социальную фобию), паническое расстройство, паническую атаку, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство, вызванное употреблением психоактивных средств или лекарственных средств, тревожное расстройство в результате другого заболевания, тревожное расстройство, связанное с заболеванием, социальное (прагматическое) коммуникативное расстройство, другое специфическое тревожное расстройство, и неуточненное тревожное расстройство; расстройства, родственные стрессу, включая реактивное расстройство привязанностей, расторможенное расстройство социализации, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), острое стрессовое расстройство и нарушения адаптации.

Когнитивное нарушение включает снижение когнитивных функций или доменов когнитивных функций, например рабочей памяти, внимания и бдительности, вербального обучения и памяти, зритель-

ного обучения и памяти, мышления и решения проблем (например, исполнительной функции, скорости обработки и/или социального познания). В частности, когнитивное нарушение может указывать на дефицит внимания, неорганизованное мышление, медленное мышление, трудности в понимании, плохую концентрацию, ухудшение решения проблем, плохую память, трудности в выражении мыслей и/или трудности в интеграции мыслей, чувств и поведения или трудности в подавлении неуместных мыслей.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство включает нарушение познания (домены когнитивных функций, как определено DSM-5, представляют собой: комплексное внимание, исполнительную функцию, обучение и память, язык, перцептивно-моторное, социальное познание). В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое расстройство связано с нарушением дофаминового сигнального пути. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое расстройство связано с дисфункцией базальных ганглий. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое расстройство связано с дисрегулированной двигательной активностью. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое расстройство связано с нарушением функционирования префронтальной коры.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов неврологического и/или психиатрического заболевания или расстройства, описываемых в настоящем изобретении. Данные заболевания и расстройства включают расстройства настроения, включая биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, манию, циклотимическое расстройство, биполярные и родственные расстройства, вызванные употреблением психоактивных средств или лекарственных средств, биполярные и родственное расстройство в результате другого заболевания, другое специфическое биполярное и родственное расстройство и неуточненные биполярные и родственные расстройства; психотические расстройства, включая шизофрению, расстройство шизофренического спектра, острую шизофрению, хроническую шизофрению, NOS шизофрению, шизоидное расстройство личности, шизотипическое расстройство личности, бредовое расстройство, психоз, психотическое расстройство, короткое психотическое расстройство, индуцированное психотическое расстройство, психотическое расстройство из-за общего состояния здоровья, психоз, вызванный употреблением психоактивных веществ (например, кокаина, алкоголя, амфетамина), шизоаффективное расстройство, возбуждение, агрессию, делирий, каталепсию, кататонию, диссоциативное расстройство личности, параноидное расстройство личности, психотическую депрессию, шизотипическое расстройство личности, дезинтегративное расстройство (синдром Геллера), дезинтегративный психоз, диссоциативную амнезию, расстройство, проявляющееся соматическими симптомами, психоз Паркинсона, возбуждаемый психоз, синдром Туретта и органический или NOS психоз; депрессивные расстройства, включая нарушение регуляции настроения, большое депрессивное расстройство (MDD) (включая большой депрессивный эпизод), дистимию, персистентное депрессивное расстройство (дистимию), депрессию, устойчивую к лечению, дисфорическое расстройство поздней лютеиновой фазы, депрессивное расстройство, вызванное употреблением психоактивных средств или лекарственных средств, депрессивное расстройство в результате другого заболевания, другое специфическое депрессивное расстройство и неуточненное депрессивное расстройство; тревожные расстройства; и другие заболевания, включая злоупотребление или зависимость от психоактивных веществ (например, никотин, алкоголь, кокаин), зависимость, расстройство, связанное с интернет-играми, расстройства пищевого поведения, расстройства поведения, судороги, головокружение, эпилепсию, возбуждение, агрессию, нейродегенеративное заболевание, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, дискинезию, болезнь Хантингтона, деменцию, предменструальную дисфорию, синдром дефицита внимания (ADD) и расстройство дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD)), гиперкинетический синдром, аутизм, расстройство аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, боль, фибромиалгию, мигрень, когнитивное нарушение, нарушение движений, синдром беспокойных ног (RLS), множественный склероз, первично-прогрессирующий рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, дискинезию, множественный склероз, расстройство сна, апноэ во сне, нарколепсию, избыточную дневную сонливость, нарушение биоритма, сонливость как побочный эффект приема лекарственных средств, бессонницу, сексуальную дисфункцию, гипертензию, рвоту, болезнь Леш-Найхена, болезнь Вильсона, синдром Ретта и хорею Хантингтона. В некоторых вариантах осуществления, неврологические и/или психиатрические расстройства включают возбуждение и агрессию.

В некоторых вариантах осуществления возбуждение и агрессия связаны с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и/или аутизмом.

В некоторых вариантах осуществления неврологические и/или психиатрические заболевания или расстройства представляют собой обсессивно-компульсивное расстройство и родственные расстройства (например, дисморφοфию, расстройство, связанное с накопительством, трихотилломанию, экскурсию).

В некоторых вариантах осуществления неврологические и/или психиатрические заболевания или расстройства представляют собой антисоциальное поведение, расстройства побуждения и поведения, включая вызывающее оппозиционное расстройство, интермиттирующее эксплозивное расстройство, рас-

стройство поведения, антисоциальное расстройство личности, пироманию, kleптоманию, другие специфические антисоциальные расстройства, расстройства побуждения и поведения, неуточненные антисоциальные расстройства, расстройства побуждения и поведения.

Депрессивные расстройства включают большое депрессивное расстройство и дистимию, и связаны с подавленным настроением (грустью), плохой концентрацией, бессонницей, усталостью, нарушением аппетита, чрезмерной виной и мыслями о самоубийстве.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов, включая депрессию (например, большое депрессивное расстройство или дистимию); биполярное расстройство, сезонное аффективное расстройство; когнитивное расстройство; расстройство, связанное со сном (например, апноэ во сне, бессонница, нарколепсия, катаплексия), включая расстройства сна, которые вызваны психиатрическими заболеваниями; синдром хронической усталости; тревогу (например, общее тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство); обсессивно-компульсивное расстройство; постклимактерические вазомоторные симптомы (например, приступообразное ощущение жара, ночная потливость); нейродегенеративное заболевание (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, латеральный амиотрофический склероз, первичный латеральный склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, прогрессирующий бульбарный (атрофический) паралич, псевдобульбарный синдром, спинальная мышечная атрофия (например, СМА I типа, также известная как болезнь Верднига-Гоффмана, СМА II типа, СМА III типа, также известная как болезнь Кугельберга-Веландера, и болезнь Кеннеди, также известная как прогрессирующая спинобульбарная мышечная атрофия), болезнь Галлервордена-Шпатца, болезнь Зейтельбергера (младенческая нейроаксональная дистрофия), аденолейкодистрофия, болезнь Александера, аутосомно-доминантная мозжечковая атаксия (ADCA), истинная вегетативная недостаточность (синдром Бредбери-Эгглстона), синдром CADASIL и неврональный цероид-липофусцинозные расстройства, такие как болезнь Баттена (болезнь Шпильмейера-Фогта-Сьергена)); маниакальное расстройство; дистимическое расстройство; и ожирение.

В некоторых вариантах осуществления депрессивное расстройство связано с высокой суицидальностью или суицидальными идеями. Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США приняла этикетку "в черной рамке", уведомление, указывающее на то, что антидепрессанты могут создавать риск суицидального мышления и поведения у некоторых детей, подростков и молодежи (вплоть до 24 лет) с депрессивным расстройством, таким как MDD. В некоторых вариантах осуществления обеспечиваемое соединение не повышает риск суицидального мышления и/или поведения у детей, подростков и молодежи (вплоть до 24 лет) с депрессивным расстройством, например, MDD. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов депрессивного расстройства (например, MDD) у детей, подростков и молодежи без повышения риска суицидального мышления и/или поведения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов, включая старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера с ранним началом, деменцию типа Альцгеймера, потерю когнитивных функций, потерю памяти, амнезию/амнестический синдром, нарушение сознания, кому, снижение внимания, нарушение речи, агнозию, афазию, апраксию, легкое когнитивное нарушение (MCI), мягкую забывчивость, мягкое нейродегенеративное расстройство, серьезное нейродегенеративное расстройство, нейродегенеративное расстройство в результате заболевания (например, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни, черепно-мозговой травмы, ВИЧ или СПИД), болезнь Бинсвангера (подкорковая лейкоэнцефалопатия) и синдром Капгра.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов боли, например, невропатической боли, невропатической боли, сопровождаемой повышенной чувствительностью, или воспалительной боли. В некоторых вариантах осуществления боль представляет собой невропатическую боль, включая постгерпетическую (или после опоясывающего лишая) невралгию, рефлекторную симпатическую дистрофию/каузалгию или травму нерва, фантомную боль конечности, синдром запястного канала и периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию или невропатию, вызванную хроническим потреблением алкоголя). В некоторых вариантах осуществления боль представляет собой острую боль, ноцицептивную боль, боль при артрите, боль при ревматоидном артрите, остеоартрите, боль в суставах, мышечно-скелетную боль в спине, боль, дорсалгию, выпячивание диска, боль в бедре, висцеральную боль, головную боль, тензионную головную боль, острую тензионную головную боль, хроническую тензионную головную боль, хроническую кластерную головную боль, обычную мигрень, классическую мигрень, кластерную головную боль, смешанную головную боль, посттравматическую головную боль, головную боль при напряжении глаз, кратковременную одностороннюю невралгическую головную боль, синдром SUNCT, опоясывающий лишай, острый опоясывающий лишай, опоясывающий герпес, постгерпетическую невралгию (опоясывающий лишай), каузалгию, центральную боль, центральный болевой синдром, хроническую боль спине, невралгию, синдром невропатической боли, невропатию, диабетическую невропатию, невропатию, связанную с диабетом, диабетическую невралгию, фиброзит, периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, заболевание периферических нервов, периферическую невропатию, невралгию, травму нерва, невропатическую боль с сопутствующей повышенной чувствительностью, комплексный региональный болевой

синдром, компрессионную невропатию, черепно-лицевую боль, хроническую боль в суставах, хроническую боль в коленях, хронический болевой синдром, боль при раке, невралгию тройничного нерва, тригеминальную невралгию, рефлекторную симпатическую каузалгию, болезненную периферическую невропатию, травму спинного нерва, арахноидит, боль в спине, синдром Бернхардта-Рота (невралгию латерального кожного нерва бедра), синдром запястного канала, синдром спинномозговой жидкости, болезнь Шарко-Мари-Тута, наследственную моторную и сенсорную невропатию, перонеальную мышечную атрофию, кластерный синдром, копчиковый болевой синдром, компартментный синдром, дегенеративное заболевание межпозвоночных дисков, синдром неудачно оперированного позвоночника, генито-тазовое расстройство/нарушение проникновения, подагру, воспалительную боль, поясничную радикулопатию, неврому (болезненный шрам), боль, связанную с рассеянным склерозом, дисфункцию тазовой диафрагмы, фантомную боль в конечности, синдром грушевидной мышцы, психогенную боль, корешковый болевой синдром, синдром Редера, рефлекторную боль, синдром рефлекторной симпатической дистрофии, пояснично-крестцовый радикулит, боль при пояснично-крестцовом радикулите, сколиоз, грыжу межпозвоночного диска, соматическую боль, стеноз позвоночного канала, синдром скованного человека/синдром мышечной скованности, боль культи, боль, симпатически поддерживаемую боль, синдром Толоса-Ханта, хлыстовую травму или боль, связанную с болезнью Лайма.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов, включая ожирение; мигрень или головную боль при мигрени; и сексуальную дисфункцию у мужчин или женщин, включая, без ограничения, сексуальную дисфункцию, вызванную психологическими и/или физиологическими факторами, эректильную дисфункцию, преждевременную эякуляцию, сухость влагалища, отсутствие сексуального возбуждения, невозможность получить оргазм, и психо-сексуальную дисфункцию, включая, без ограничения, подавленное половое влечение, подавленное половое возбуждение, подавленный женский оргазм, подавленный мужской оргазм, функциональную диспареунию, функциональный вагинизм и нетипичную психосексуальную дисфункцию.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу подавления быстрого сна (REM) и во время сна и в дневное время.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу подавления или устранения патологического или избыточного REM ночью или в дневное время.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов, включая катаплексию (внезапные непроизвольные преходящие приступы мышечной слабости или паралич во время бодрствования); нарушение ночного сна/фрагментированный сон, связанный с нарколепсией или другими заболеваниями; сонный паралич, связанный с нарколепсией или другими заболеваниями; гипнотические и гипнопомпические галлюцинации, связанные с нарколепсией или другими заболеваниями; и чрезмерную дневную сонливость, связанную с нарколепсией, апноэ во сне или расстройство, связанное с посменной работой, и другие заболевания, такие как рак, синдром хронической усталости и фибромиалгия.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов двигательных заболеваний или расстройств, включая акинезию, акинетико-ригидные синдромы, дискинезию и дистонию. Примеры акинезии и акинетико-ригидных синдромов включают болезнь Паркинсона, медикаментозный паркинсонизм, постэнцефалитический паркинсонизм, вторичный паркинсонизм, синдромы паркинсонизма плюс, атипичный паркинсонизм, идиопатический паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, множественную системную атрофию, кортико-базальную дегенерацию, комплекс паркинсонизм-АЛС деменция и кальцификацию базальных ядер головного мозга, паркинсонизм, вызванный лекарственным средством (например, паркинсонизм, вызванный нейролептиком, злокачественный нейролептический синдром, острая дистония, вызванная нейролептиком, острая акатизия, вызванная нейролептиком, tardивная дискинезия, вызванная нейролептиком, и постуральный тремор, вызванный лекарственным средством), синдром Жиля де ла Туретта, эпилепсию, мышечные спазмы и расстройства, ассоциированные с мышечной спастичностью и слабостью, включая треморы. Примеры дискинезии включают дискинезию, вызванную лекарственным средством (например, L-DOPA), тремор (такой как тремор при покое, постуральный тремор, интенционный тремор), хорею (например, хорею Сиденгама, болезнь Хантингтона, наследственную доброкачественную хорею, нейроакантоцитоз, симптоматическую хорею, медикаментозную хорею и гемибаллизм), миоклонус (включая генерализованный миоклонус и фокальный миоклонус), тики (включая простые тики, сложные тики и симптоматические тики). Примеры дистонии включают генерализованную дистонию, идиопатическую дистонию, медикаментозную дистонию, симптоматическую дистонию, пароксизмальную дистонию, фокальную дистонию, блефароспазм, оромандибулярную дистонию, судорожную дисфункцию, спазматическую кривошею, аксиальную дистонию, дистонический графоспазм, судороги и гемиплегическую дистонию. Другие примеры двигательных заболеваний или расстройств включают стереотипное нарушение движений, персистирующее (хроническое) нарушение движений, нарушение движений, вызванное приемом лекарственного средства, психогенные нарушения движений, нарушение движений, вызванное употреблением психоактивных средств или лекарственных средств, экстрапирамидные нарушения движений, гиперкинетические нарушения движений, гипокинетические нарушения дви-

жений, альтернирующую гемиплегию, синдром Ангельмана, болезнь Галлервордена-Шпатца, атаксию, прогрессирующий мозжечковый тремор, атаксию-телеангиэктазию (синдром Луи-Бара), атаксию Фридриха, наследственную спинальную атаксию, наследственный спинальный склероз, болезнь Мачадо-Джозефа, спиноцеребеллярную атаксию, прогрессирующую миоклоническую атаксию, атетоз, баллизм, блефароспазм (подергивание глаз), детский церебральный паралич, позднюю дистонию, позднюю дискинезию, идиопатическую торсионную дистонию, торсионную дистонию, фокальную дистонию, идиопатическую семейную дистонию, идиопатическая несемейную дистонию, цервикальную дистонию (спастическую кривошею), первичную дистонию, орофациальную дистонию, диспраксию, бульбоспинальную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), синдром Шай-Драгера и синдром мышечной скованности (синдром скованного человека).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения одного или более симптомов эпилепсии и/или судорог, включая абдоминальную эпилепсию, малый эпилептический припадок, приобретенную эпилепсию, приобретенную эпилептиформную афазию, синдром Экарди, болезнь Альперса, синдром Альперса-Гуттенлохера, синдром Ангельмана, доброкачественную фокальную эпилепсию; доброкачественную фокальную эпилепсию детства, доброкачественную внутричерепную гипертензию, доброкачественную ролландическую эпилепсию (BRE), CDKL5 расстройство, детскую абсансную эпилепсию, прогрессирующий мозжечковый тремор, синдром Дузе, синдром Драве, дисконитивные очаговые судороги, эпилепсию с большим эпилептическим припадком, эпилепсию с миоклоническим абсансом, эпилептическую гемиплегию, фебрильные припадки, фокальный эпилептический припадок, лобную эпилепсию, генерализованные тонико-клонические судороги, генетическую эпилепсию, синдром дефицита Glut1, гипоталамовую гамартому, идиопатическую эпилепсию, генерализованную идиопатическую эпилепсию, идиопатические локальные эпилепсии, идиопатическую парциальную эпилепсию, идиопатические судороги, ювенильную абсанс-эпилепсию, ювенильную миоклоническую эпилепсию, болезнь Лафора, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию Лафора, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Лассюэра-Грэма-Литтла, синдром Леннокса, синдром Леннокса-Гасто, клинически рефрактерную эпилепсию, мезиальный-височной склероз, миоклонические судороги, эпилепсию новорожденных, эпилепсию затылочной доли, синдром Отахара, синдром Панайотопулоса, эпилепсию теменной доли, PCDH19 эпилепсию, светочувствительную эпилепсию, прогрессирующие миоклонические эпилепсии, энцефалит Расмуссена, синдром Расмуссена, рефрактерную эпилепсию, судорожное расстройство, эпилептический статус, синдром Стерджа-Вебера, симптоматическую генерализованную эпилепсию, симптоматическую парциальную эпилепсию, ТВСК-связанный ID синдром, эпилепсию височной доли, судороги височной доли, тонико-клонические судороги, синдром Веста, тремор, мозжечковый тремор, тремор, связанный с оттоком из мозжечка, интенционный тремор, эссенциальный тремор, доброкачественный эссенциальный тремор, тремор при болезни Паркинсона и постуральный тремор, вызванный приемом лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения неврологического и/или психиатрического заболевания или расстройства, описанного в настоящем изобретении, включающему введение соединения настоящего изобретения в сочетании с одним или более фармацевтическими агентами. Подходящие фармацевтические агенты, которые можно применять в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают лекарственные средства против болезни Паркинсона, лекарственные средства против болезни Альцгеймера, антидепрессанты, антипсихотические лекарственные средства, противоопухолевые лекарственные средства, агенты, подавляющие ЦНС, антихолинергические агенты, ноотропные агенты, лекарственные средства для лечения эпилепсии, лекарственные средства для повышения внимания (например, ADD/ADHD), лекарственные средства, способствующие здоровому сну, лекарственные средства, способствующие бодрствованию, и лекарственные средства для борьбы с болью. В некоторых вариантах осуществления подходящие фармацевтические агенты представляют собой анксиолитики.

Подходящие лекарственные средства против болезни Паркинсона включают допаминзамещающую терапию (например, L-DOPA, карбидопа, COMT ингибиторы, такие как энтакапон или толкапон), агонисты допамина (например, D1 агонисты, D2 агонисты, смешанные D1/D2 агонисты, бромкриптин, перголид, каберголин, ропинирол, прамипексол, пирибедил или апоморфин в комбинации с домперидон), гистаминовые H2 антагонисты, ингибиторы моноаминоксидазы (такие как селегилин, разагилин, сафинамид и транилципромин), некоторые нестандартные антипсихотические средства, таких как пимавансерин (недофаминергический нестандартный антипсихотический и инверсный агонист серотониновых 5-HT_{2A} рецепторов), и амантадин.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с леводопа (с или без селективного ингибитор экстрацеребральной декарбоксилазы, такого как карбидопа или бензеразид), антихолинергическими лекарственными средствами, такими как бипериден (необязательно в виде его гидрохлоридной или лактатной соли) и тригексифенидил(бензгексил)гидрохлорида, COMT ингибиторами, такими как энтакапон или толкапон, MAO A/B ингибиторами, антиоксидантами, A_{2a} аденозиновыми рецепторными антагонистами, холинергическими агонистами, NMDA рецепторными антагонистами, антагонистами серотониновых рецепторов и агонистами.

ми допаминовых рецепторов, такими как алентемол, бромокриптин, фенолдопам, лизурид, наксаголид, перголид и прамипексол. Ясно, что допаминовый агонист может быть в виде фармацевтически приемлемой соли, например, гидробромид алентемола, мезилат бромокриптина, мезилат фенолдопама, гидрохлорид наксаголида и мезилат перголида. Лизурид и прамипексол обычно применяют в несолевой форме.

Подходящие лекарственные средства против болезни Альцгеймера включают ингибиторы бета-секретазы, ингибиторы гамма-секретазы, ингибиторы холинэстеразы, такие как донепезил, галантамин или ривастигмин, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, НПВП, включая ибупрофен, витамин E и антиамилоидные антитела. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство против болезни Альцгеймера представляет собой мемантин.

Подходящие антидепрессанты и противотревожные агенты включают ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (включая третичные аминовые трициклические соединения и вторичные аминовые трициклические соединения), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (RIMAs), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI), антагонисты кортикотропин-рилизинг фактора (CRF), α -адренорецепторные антагонисты, антагонисты рецептора нейрокинина-1, нестандартные антидепрессанты, бензодиазепины, 5-HT_{1A} агонисты или антагонисты, особенно 5-HT_{1A} частичные агонисты, и антагонисты кортикотропин-рилизинг фактора (CRF).

Конкретные подходящие антидепрессанты и противотревожные агенты включают амитриптилин, кломипрамин, доксефин, имипрамин и тримипрамин, амоксапин, дезипрамин, циталопрам, эсциталопрам, мапротилин, нортриптилин и протриптилин; флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин; изокарбоксазид, фенелзин, транилципромин и селегилин; моклобемид; венлафаксин; дезванлафаксин, дулоксетин; апрепитант; бупропион, гидрохлорид вилазодона, мirtазапин, литий, нефазодон, тразодон и виллоксазин; алпразолам, хлордиазепоксид, клоназепам, клоразепат, диазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам и празепам; буспирон, флезиноксан, гепирон и ипсапирон, ребоксетин, вортиоксетин, клоразепат и кетамин, и их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления подходящие антидепрессанты и противотревожные агенты представляют собой тианептин или его фармацевтически приемлемые соли.

Подходящие антипсихотические агенты и нормотимики включают D₂ антагонисты, 5HT_{2A} антагонисты, нестандартные антипсихотические средства, литий и противосудорожные средства.

Конкретные подходящие антипсихотические агенты и нормотимики включают хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, амисульприд, перфеназин, тиоридазин, трифлуоперазин, арипипразол, асенапин, клозапин, оланзапин, палиперидон, брекспипразол, палиперидон, карипразин, пимавансерин, иллоперидон, луматеперон, MIN-101, кветиапин, рисперидон, zipразидон, люрсидон, флупентиксол, левомепромазин, перициазин, перфеназин, пимозид, прохлорперазин, зуклопентиксол, оланзапин и флуоксетин, литий, карбамазепин, ламотриджин, вальпроевую кислоту, илоперидон, тиотиксен, габапентин, тиагабин и их фармацевтически приемлемые соли.

Подходящие лекарственные средства для лечения эпилепсии включают леветирацетам, окскарбазепин, клобазам, ретигабин, зонисамид, фелбаматом, ацетат эскликрбазепина, лакозамид, карбамазепин, тиагабин, метсуксимид, прогабид, вальпроевую кислоту, ламотриджин, бриварацетам, руфинамид, топирамат и перампанел.

Подходящие лекарственные средства для улучшения внимания включают метилфенидат, атомоксетин, гуанфацин, D-амфетамина, лиздексамфетамин, метиламфетамин и клонидин.

Подходящие лекарственные средства, способствующие здоровому сну, включают рамелтеон, триазолам, зопиклон, эзопиклон, золпидем, темазепам и тразодон.

Подходящие лекарственные средства, способствующие бодрствованию, включают модафинил, D-амфетамин, кофеин и армодафинил.

Подходящие лекарственные средства для снижения боли включают декстрометорфан, тапентадол, бупренорфин, кодеин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, морфин, налоксегол, оксикодон, трамадол, габапентил, дифлупреднат, прегабалин, ацетилсалициловую кислоту, бромфенак, диклофенак, дифлунизал, индометацин, кеторолак, меоксикан и напроксен.

В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции настоящего изобретения можно применять в комбинации с другими терапиями. Подходящие терапии включают психотерапию, когнитивно-поведенческую терапию, электроконвульсивную терапию, транскраниальную магнитную стимуляцию, стимуляцию блуждающего нерва, глубокую стимуляцию головного мозга.

Точное требуемое количество будет изменяться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания, конкретного агента, способа его введения и подобных. Соединения и композиции настоящего изобретения предпочтительно формулируют в виде единичных дозированных форм для простоты введения и однородности дозирования. Выражение "единичная дозированная форма", как применяют в настоящем изобретении, относится к физически дискретной единице агента, подходящего для субъекта, которого лечат. Однако ясно, что суммарная дневная доза соединений и композиций настоящего изобретения будет определяться лечащим врачом по резуль-

татам тщательной медицинской оценки.

Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестерально, интравагинально, интраперитонеально, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, сублингвально, в виде перорального или назального спрея или подобных, в зависимости от тяжести инфекции, которую лечат. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно вводить перорально или парентерально при уровнях доз от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг и предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 25 мг/кг, веса тела субъекта в день, один или несколько раз в день, получая требуемый терапевтический эффект.

В некоторых вариантах осуществления комбинацию двух или более терапевтических агентов можно вводить вместе с соединениями настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления комбинацию трех или более терапевтических агентов можно вводить с соединениями настоящего изобретения.

Другие примеры агентов, с которыми можно комбинировать соединения и композиции настоящего изобретения, включают: витамины и биологически активные добавки, противорвотные средства (например, 5-HT₃ рецепторные антагонисты, допаминовые антагонисты, NK1 рецепторные антагонисты, антагонисты гистаминовых рецепторов, каннабиноиды, бензодиазепины или антихолинергические средства), агенты для лечения множественного склероза (MS), такие как интерферон (например, Avonex® и Rebif®, далфампридин, алетмузумаб), Сорахопе® и митоксантрон; терапии для болезни Хантингтона, такие как тетрабеназин; терапии для астмы, такие как албутерол и Singulair®; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, TNF блокаторы, IL-1 RA, азатиоприн и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммуносупрессорные агенты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолят мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, MAO ингибиторы, интерфероны, противосудорожные агенты, блокаторы ионных каналов, рилузол, агенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ACE ингибиторы, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины, фибраты, ингибиторы поглощения холестерина, секвестранты желчных кислот и ниацин; агенты для лечения заболеваний печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения заболеваний крови, такие как кортикостероиды, антилейкемические агенты и факторы роста; агенты для лечения иммунодефицитных расстройств, такие как гамма глобулин; и противодиабетические агенты, такие как бигуаниды (метформин, фенформин, буформин), тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон, троглитазон), сульфонилмочевины (толбутамид, ацетогесамид, толзамид, хлорпропамид, глипизид, глибенкламид, глимепирид, гликлазид), меглитиниды (репаглинид, нагтеглинид), ингибиторы альфа-глюкозидазы (миглитол, акарбоза), миметики инкретина (эксенатид, лираглутид, тазпоглутид), аналоги желудочного ингибиторного пептида, DPP 4 ингибиторы (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин), амилиновые аналоги (прамлинтид), и инсулин и аналоги инсулина.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с антисмысловым агентом, моноклональным или поликлональным антителом или миРНК терапевтическим средством.

Данные дополнительные агенты можно вводить отдельно от композиции, содержащей соединение настоящего изобретения, как часть многодозового режима. Альтернативно, данные агенты могут быть частью единичной дозируемой формы, смешанные вместе с соединением настоящего изобретения в одной композиции. При введении как часть многодозового режима, два активных агента можно подавать одновременно, последовательно или в пределах периода времени друг от друга, обычно в пределах пяти часов друг от друга.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "комбинация", "комбинированный" и родственные формы относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов согласно настоящему изобретению. Например, соединение настоящего изобретения можно вводить с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в различных единичных дозируемых формах или вместе в одной единичной дозируемой форме. Соответственно, настоящее изобретение относится к единичной дозируемой форме, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адьювант или среду.

Количество обоих, соединения настоящего изобретения и дополнительного терапевтического агента (в композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые можно смешивать с материалами носителя, получая единичную дозируемую форму, будут изменяться, в зависимости от субъекта, подвергаемого лечению, и конкретного пути введения. Предпочтительно композиции настоящего изобретения следует формулировать так, что можно вводить дозу 0,01-100 мг/кг веса тела/день соединения настоящего изобретения.

В композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, данный дополнитель-

ный терапевтический агент и соединение настоящего изобретения могут действовать синергически. Следовательно, количество дополнительного терапевтического агента в данных композициях будет меньшим, чем требуется при монотерапии, применяющей только данный терапевтический агент. В данных композициях можно вводить дозу 0,01-100 мг/кг веса тела/день дополнительного терапевтического агента.

Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующее в композициях настоящего изобретения, будет не большим чем количество, которое вводят обычно в композиции, содержащей данный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в описанных в настоящем изобретении композициях будет в диапазоне от приблизительно 50 до 100% количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей данный агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к лекарственному средству, содержащему, по меньшей мере, одно соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения неврологического и/или психиатрического заболевания или расстройства.

Примеры

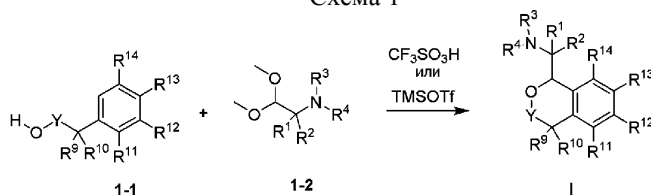
Как показано в примерах ниже, в некоторых вариантах осуществления, соединения получают согласно следующим способам. Ясно, что хотя общие способы показывают получение определенных соединений настоящего изобретения, следующие способы и другие способы, известные специалисту в данной области техники, можно применять ко всем соединениям и подклассам и видам каждого из них, как описано в настоящем изобретении.

Общие схемы

Схемы ниже дают примерные синтетические способы для получения соединений, описанных в настоящем изобретении. Специалисту в данной области техники ясно, что аналогичные способы можно применять для получения соединений, описанных в настоящем изобретении. Другими словами, специалисту в данной области техники ясно, что подходящие поправки на реагенты, защитные группы, условия реакций, последовательности реакций, способы очистки и условия хирального разделения, можно применять для получения требуемого варианта осуществления. Реакции можно масштабировать в большую или меньшую сторону, обеспечивая количество материала, которое требуется получить.

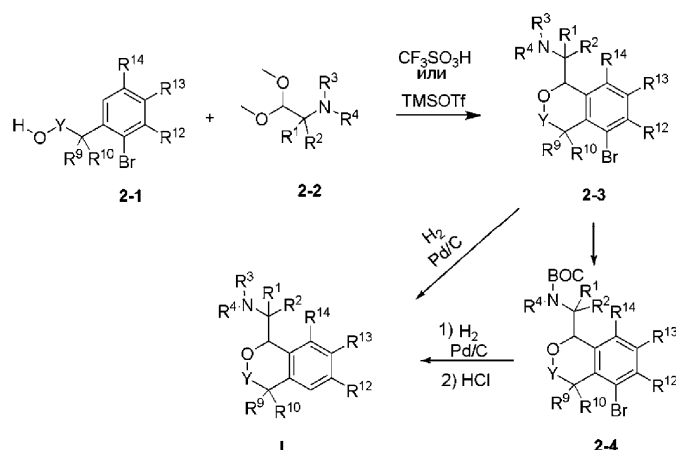
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) можно получить, следуя схемам 1-10, применяя подходящие исходные соединения, известные в данной области техники, и/или доступные из коммерческих источников. В одном варианте осуществления исходные соединения схем 1-10 можно получить из имеющихся в продаже соединений, применяя способы и условия, известные в данной области техники.

Схема 1



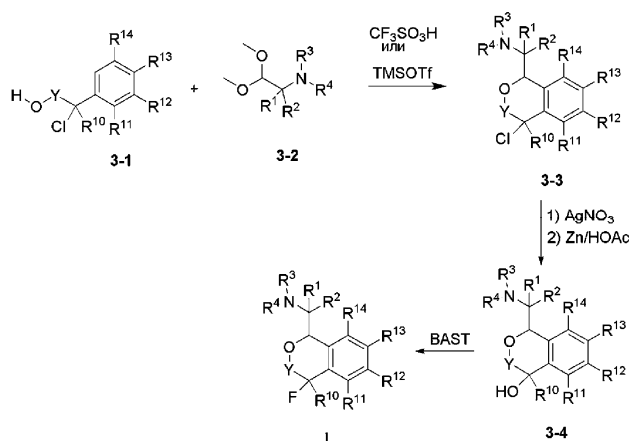
В одном варианте осуществления подходящий гидроксилзамещенный бензол (1-1) реагирует с подходящим 2,2-диалкоксиэтанаминном или N-защищенным 2,2-диалкоксиэтанаминном (1-2) в присутствии кислоты или кислоты Льюиса, такой как трифторметансульфокислота или триметилсилилтрифторметансульфонат, давая циклизованный продукт (I) (схема 1), который можно выделить, применяя хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантимеры формулы (I). В некоторых случаях для облегчения очистки I неочищенный I N-защищают ВОС-защитной группой реакцией I с ди-трет-бутилдикарбонатом. После очистки ВОС-группу удаляли в кислых условиях, получая соединение формулы (I). Стереоизомеры I разделяют, применяя ВЭЖХ/хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантимеры (I).

Схема 2



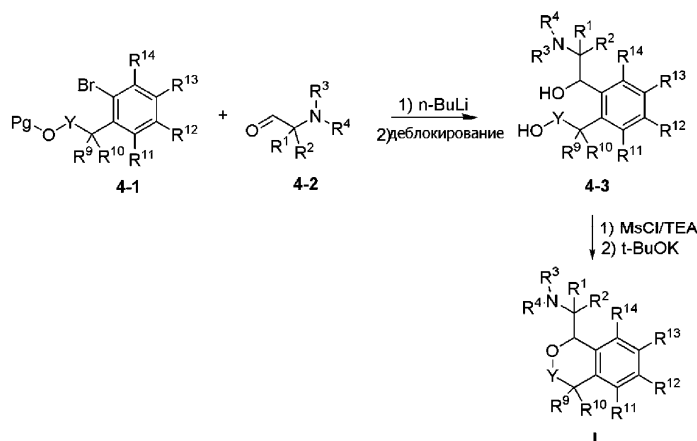
В другом варианте осуществления подходящий 1-гидроксиалкил 2-бром-замещенный бензол (2-1) реагирует с подходящим 2,2-диалкоксиэтанаминном или N-защищенным 2,2-диалкоксиэтанаминном (2-2) в присутствии кислоты или кислоты Льюиса, такой как трифторметансульфокислота или триметилсилилтрифторметансульфонат, давая циклизованный продукт (2-3) (схема 2). Pd-C катализируемое гидродегалогенирование 2-3 дает соединение I, которое можно разделить, применяя хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантиомеры формулы (I). В некоторых случаях 2-3 вначале N-защищают BOC группой, с последующим гидродегалогенированием и деблокированием, получая соединение I, которое можно разделить, применяя хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантиомеры формулы (I).

Схема 3



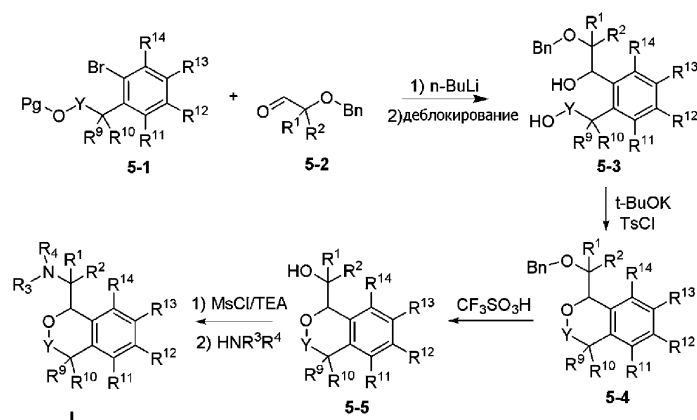
В другом варианте осуществления подходящий гидроксил-1-хлоралкил замещенный бензол (3-1) реагирует с подходящим 2,2-диалкоксиэтанаминном или N-защищенным 2,2-диалкоксиэтанаминном (3-2) в присутствии кислоты или кислоты Льюиса, такой как трифторметансульфокислота или триметилсилилтрифторметансульфонат, давая циклизованный продукт (3-3 или I, где $\text{R}^9 = \text{Cl}$) (схема 3). Обработка 3-3 нитратом серебра, с последующей обработкой цинковым порошком в уксусной кислоте, дает гидроксильное соединение 3-4 или I, где $\text{R}^9 = \text{OH}$, которое превращают в соединение I ($\text{R}^9 = \text{F}$) фторирующим агентом, таким как BAST. Стереоизомеры I разделяют, применяя ВЭЖХ/хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантиомеры формулы (I).

Схема 4



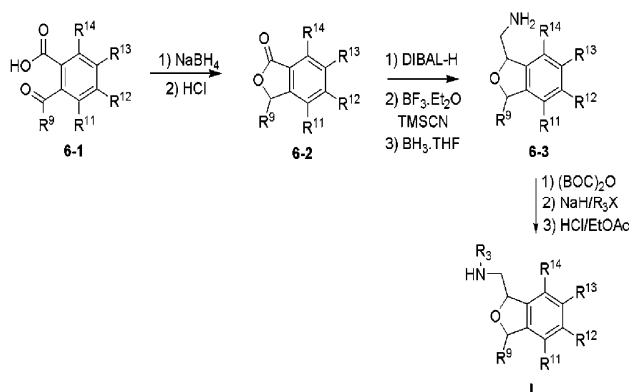
В другом варианте осуществления подходящий O-защищенный гидроксилалкил замещенный бромбензол (4-1) обрабатывают литиевым агентом, таким как n-BuLi, с последующей реакцией с аминоацетальдегидом или N-защищенным аминоацетальдегидом (4-2), и затем удалением O-защитной группы, получая соединение 4-3 (схема 4). Обработка 4-3 метансульфонилхлоридом и ТЕА, с последующей реакцией с трет-БуОК, дает соединение I, которое разделяют, применяя хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантиомеры формулы (I).

Схема 5



В другом варианте осуществления подходящая O-защищенный гидроксилалкил замещенный бромбензол (5-1) обрабатывают литиевым агентом, таким как n-BuLi, с последующей реакцией с подходящим O-защищенным гидроксиацетальдегидом (5-2), и затем селективным удалением O-защитной группы (Pg), получая соединение 5-3 (схема 5). Обработка 5-3 4-толуолсульфонилхлоридом и трет-БуОК дает циклизованное соединение 5-4, которое реагирует с трифторметансульфонокислотой, удаляя бензильную защитную группу, давая соединение 5-5. Соединение I получают обработкой 5-5 MsCl/TEA, с последующей реакцией с подходящим амином. I разделяют, применяя хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантиомеры формулы (I).

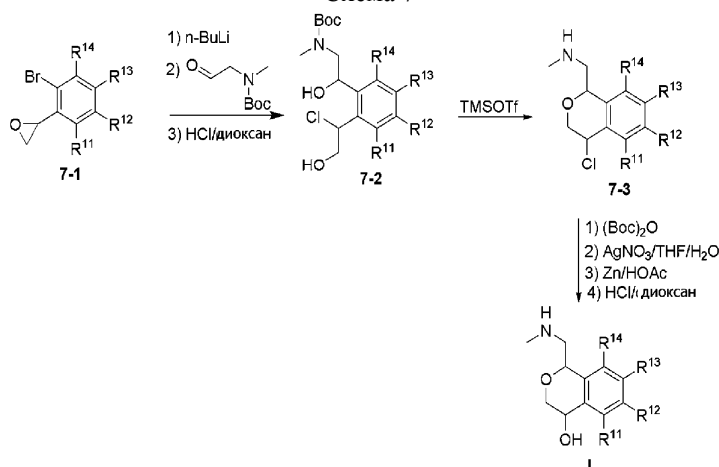
Схема 6



В другом варианте осуществления подходящая 2-ацилзамещенная бензойная кислота (6-1) реагирует с боргидридом натрия, с последующим замыканием кольца в присутствии кислоты, получая изобензофуран-1(3H)-он (6-2). Изобензофуран-1(3H)-ил-метанамин (6-3) получали, применяя стандартный спо-

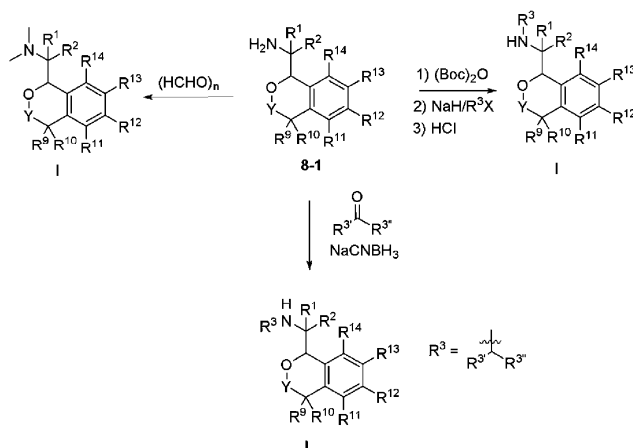
соб через изобензофуран-1(3H)-карбонитрильное промежуточное соединение. Реакция 6-3 с ди-трет-бутилдикарбонатом, с последующим алкилированием и деблокированием, давала соединение I. Stereoизомеры I разделяли, применяя ВЭЖХ/хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантиомеры (I).

Схема 7



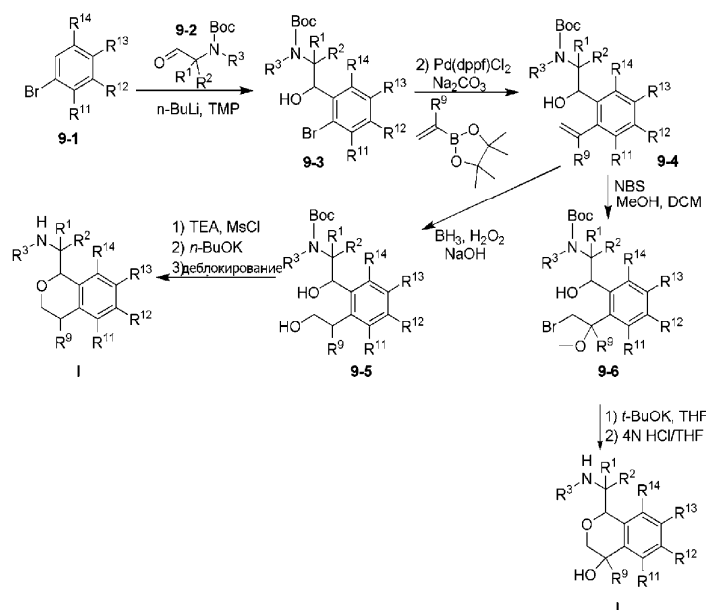
В другом варианте осуществления подходящий 2-(2-бромфенил)оксиран (7-1) реагирует с *n*-BuLi и трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбонатом, с последующей обработкой HCl, образуя промежуточное соединение 7-2. Обработка 7-2 TMS трифторметансульфонатом дает 1-(4-хлоризохроман-1-ил)-*N*-метилметанамин (7-3 или I, где $R^9=Cl$). Обработка Вос-защищенного 7-3 нитратом серебра, с последующей обработкой цинковым порошком в уксусной кислоте, превращает хлорид в соответствующий гидроксид. Удаление защитной Вос-группы дает соединение I. Stereoизомеры I разделяют, применяя ВЭЖХ/хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантиомеры (I).

Схема 8



В другом варианте осуществления подходящее *N*-незамещенное соединение I (8-1) можно алкилировать, получая соединения формулы I непосредственным алкилированием алкилгалогенидом через его Вос-защищенное промежуточное соединение или восстановительным аминированием, применяя кетон или альдегид. Stereoизомеры I разделяют, применяя ВЭЖХ/хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантиомеры (I).

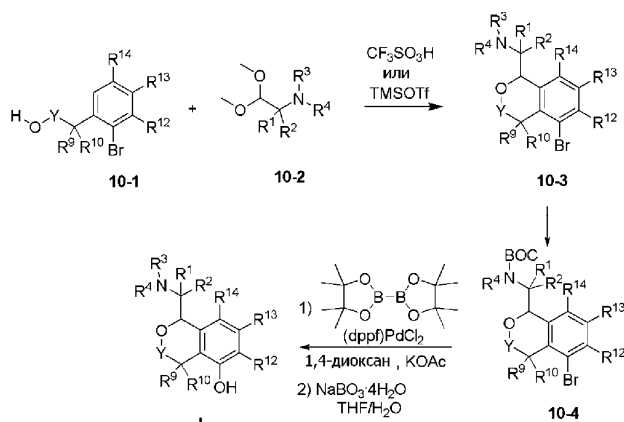
Схема 9



В другом варианте осуществления подходящий арилбромид (9-1) реагирует с *n*-BuLi и подходящим *N*-защищенным аминокетальдегидом 9-2, образуя промежуточное соединение 9-3. Конденсация 9-3 с подходящим винил-1,3,2-диоксaborоланом, таким как 3,3,4,4-тетраметил-1-винилборолан, дает 9-4.

Гидроборирование-окисление 9-4 дает 9-5. Мезилирование, циклизация, затем ВОС-защита дают соединение I. Альтернативно, бромирование 9-4 дает 9-6, который циклизуют и деблокируют, получая I. Стереизомеры I разделяют, применяя ВЭЖХ/хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантимеры (I).

Схема 10



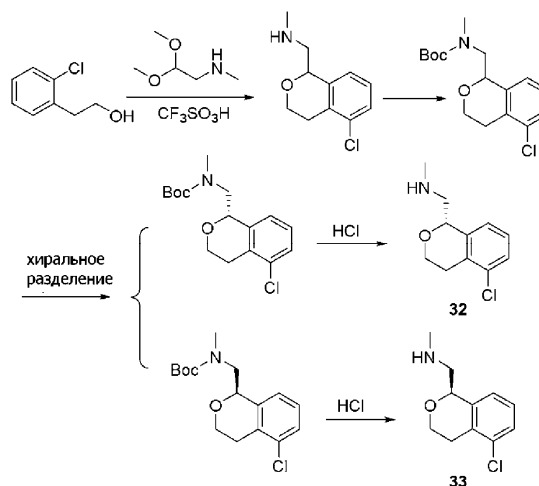
В другом варианте осуществления подходящий 1-гидроксиалкил 2-бром-замещенный бензол (10-1) реагирует с подходящим 2,2-диалоксиэтанаминном или *N*-защищенным 2,2-диалоксиэтанаминном (10-2) в присутствии кислоты или кислоты Льюиса, такой как трифторметансульфокислота или триметилсиллтрифторметансульфонат, давая циклизованный продукт (10-3) (схема 10). Защита 10-3, с последующим катализируемым Pd-борилированием, затем обработкой перборатом натрия, дает соединение I, которое можно разделить, применяя хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантимеры формулы (I). В некоторых случаях 2-3 вначале *N*-защищают ВОС группой, с последующим гидродегалогенированием и деблокированием, получая соединение I, которое можно разделить, применяя хиральную ВЭЖХ, получая отдельные энантимеры формулы (I).

Примеры 1-114.

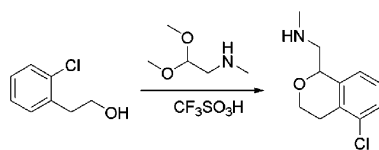
Репрезентативные соединения настоящего изобретения получали в следующих примерах, применяя общие схемы выше и способы ниже.

Общий способ А:

1.1 Получение (S)-1-(5-хлоризохроман-1-ил)-*N*-метилметанамина (32) и (R)-1-(5-хлоризохроман-1-ил)-*N*-метилметанамина (33)

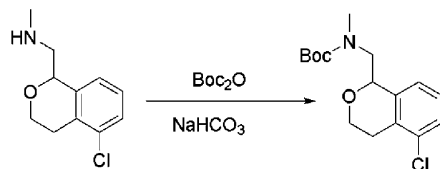


(a) 1-(5-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамин



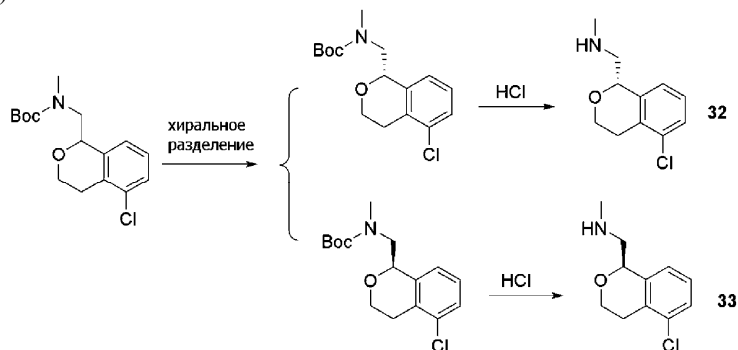
К раствору 2-(2-хлорфенил)этанола (3 г, 19,1 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли 2,2-диметокси-N-метилэтанамин (4,55 г, 25,4 ммоль) и трифторметансульфокислоту (8,4 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Снова добавляли трифторметансульфокислоту (8,4 мл) при 0°C. Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительных 2 ч. Смесь нейтрализовали 2N гидроксидом натрия (водн.) до pH=8, экстрагировали дихлорметаном (3×150 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и затем концентрировали, получая неочищенный продукт, который применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

(b) трет-бутил ((5-хлоризохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат



К раствору 1-(5-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамина (9,31 г, 44 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (19,2 г, 88,0 ммоль) и бикарбонат натрия (11,0 г, 132 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения смеси экстрагировали дихлорметаном (80 мл×3). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт который очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат=10:1), получая трет-бутил ((5-хлоризохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (13 г) в виде желтого масла.

(c) (S)-1-(5-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамин (32) и (R)-1-(5-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамин (33)



Трет-бутил ((5-хлоризохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (1 г) разделяли хиральной ВЭЖХ: IC 20×250 мм, 5мкм (Dacel), подвижная фаза: CO₂/IPA {0,2% аммиак (7M метаналь)}=85/15, скорость потока: 80 г/мин, избыточное давление: 100 бар, продолжительность цикла: 4,7 мин, получая (S)-трет-бутил ((5-хлоризохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (350 мг) и (R)-трет-бутил ((5-хлоризохроман-1-

ил)метил)(метил)карбамат (350 мг) в виде бесцветного масла.

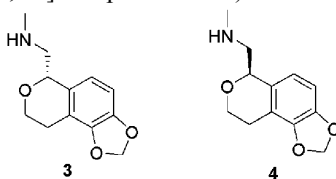
К раствору (S)-трет-бутил ((5-хлоризохромен-1-ил)метил)(метил)карбамата (320 мг, 1,02 ммоль) в этилацетате (1 мл) добавляли HCl/MeOH (733 мг, 20,4 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрировали, получая HCl соль 32 (0,22 г) в виде белого твердого остатка. ESI: $m/z=212$ [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,39 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,11-5,09 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,64 (дд, J=12,5, 3,0 Гц, 1H), 3,36-3,34 (м, 1H), 2,98-2,85 (м, 2H), 2,79 (с, 3H).

К раствору (R)-трет-бутил ((5-хлоризохромен-1-ил)метил)(метил)карбамата (320 мг, 1,02 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли HCl/MeOH (733 мг, 20,4 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрировали, получая HCl соль 33 (0,22 г) в виде белого твердого остатка. ESI: $m/z=212$ [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,39 (д, J=8 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,11-5,09 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,64 (дд, J=12,9, 3,0 Гц, 1H), 3,36-3,34 (м, 1H), 2,96-2,85 (м, 2H), 2,79 (с, 3H).

1.2 Получение (S)-1-(8,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-f]изохромен-6-ил)-N-метилметанамина (3) и (R)-1-(8,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-f]изохромен-6-ил)-N-метилметанамина (4)



(S)-1-(8,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-f]изохромен-6-ил)-N-метилметанамин (3) и (R)-1-(8,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-f]изохромен-6-ил)-N-метилметанамин (4) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-ола и 2,2-диметокси-N-метилэтанамин.

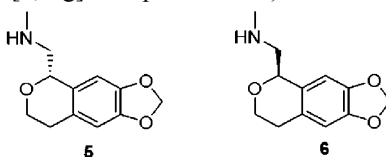
(S)-1-(8,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-f]изохромен-6-ил)-N-метилметанамин (3): MS (ESI): m/z 222,1 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, HCl соль) δ 8,87 (уш с, 1H), 6,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (д, J=3,2 Гц, 2H), 5,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,05-4,10 (м, 1H), 3,72-3,78 (м, 1H), 3,48-3,45 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,61-2,71 (м, 2H), 2,57 (с, 3H).

(R)-1-(8,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-f]изохромен-6-ил)-N-метилметанамин (4): MS (ESI): m/z 222,1 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, HCl соль) δ 8,66 (уш с, 1H), 6,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (д, J=3,2 Гц, 2H), 5,01 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,72-3,78 (м, 1H), 4,05-4,10 (м, 1H), 3,48-3,45 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,61-2,75 (м, 2H), 2,57 (с, 3H).

1.3 Получение (S)-1-(7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-g]изохромен-5-ил)-N-метилметанамина (5) и (R)-1-(7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-g]изохромен-5-ил)-N-метилметанамина (6)



(S)-1-(7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-g]изохромен-5-ил)-N-метилметанамин (5) и (R)-1-(7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-g]изохромен-5-ил)-N-метилметанамин (6) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этанол и 2,2-диметокси-N-метилэтанамин.

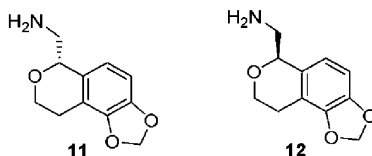
(S)-1-(7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-g]изохромен-5-ил)-N-метилметанамин (5): MS ESI: $m/z=222$ [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 6,70 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,93 (д, J=1,2 Гц, 2H), 4,97 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 1H), 3,54-3,50 (дд, J₁=12,9, J₂=2,8 Гц, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 2,91-2,87 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,8-2,62 (м, 1H).

(R)-1-(7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-g]изохромен-5-ил)-N-метилметанамин (6): MS (ESI): $m/z=222$ [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,58 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,90-5,89 (м, 2H), 4,79-4,77 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,11-4,07 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 2,96-2,81 (м, 3H), 2,61-2,57 (м, 1H), 2,48 (с, 3H).

1.4 Получение (S)-1-(8,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-f]изохромен-6-ил)метанамина (11) и (R)-1-(8,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-f]изохромен-6-ил)метанамина (12)



(S)-(8,9-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-f]изохромен-6-ил)метанами́н 11 и (R)-(8,9-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-f]изохромен-6-ил)метанами́н 12 получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)этанола и 2,2-диметоксиэтанамина в присутствии триметилсилилтрифторметансульфоната вместо трифторметансульфокислоты.

(S)-(8,9-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-f]изохромен-6-ил)метанами́н (11):

MS (ESI): $m/z=208$ $[M+H]^+$.

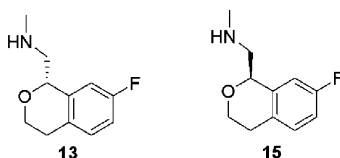
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 6,76-6,74 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,69-6,67 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,979 (с, 2H), 4,95-4,93 (дд, $J_1=8,6$, $J_2=2,2$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 1H), 3,49-3,45 (дд, $J_1=13,1$, $J_2=3,1$ Гц, 1H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,84-2,80 (м, 1H), 2,73-2,68 (дт, $J_1=16,6$, $J_2=3,5$ Гц, 1H).

(R)-(8,9-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-f]изохромен-6-ил)метанами́н (12):

MS (ESI): $m/z=208$ $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 6,76-6,74 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,70-6,68 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,977 (с, 2H), 4,96-4,93 (дд, $J_1=8,6$, $J_2=2,2$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 1H), 3,50-3,46 (дд, $J_1=13,1$, $J_2=3,1$ Гц, 1H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,84-2,80 (м, 1H), 2,73-2,68 (дт, $J_1=16,6$, $J_2=3,5$ Гц, 1H).

1.5 Получение (S)-1-(7-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (13) и (R)-1-(7-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (15)



(S)-1-(7-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (13) и (R)-1-(7-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (15) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(4-фторфенил) этанола и 2,2-диметокси-N-метилэтанамина.

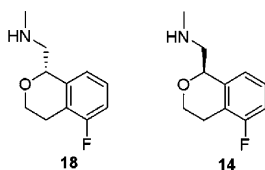
(S)-1-(7-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (13): MS (ESI) $m/z=196$ $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,25-7,23 (м, 1H), 7,03-6,98 (м, 2H), 5,09-5,07 (м, 1H), 4,245-4,21 (м, 1H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,63-3,60 (дд, $J_1=12,9$, $J_2=3,2$ Гц, 1H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,74-2,72 (м, 1H).

(R)-1-(7-Фторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (15): MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,26-7,23 (м, 1H), 7,04-7,01 (м, 2H), 5,09-5,07 (м, 1H), 4,245-4,21 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,63-3,60 (дд, $J_1=12,9$, $J_2=3,2$ Гц, 1H), 3,356-3,34 (м, 1H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,74-2,72 (м, 1H).

1.6 Получение (S)-1-(5-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (18) и (R)-1-(5-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (14)

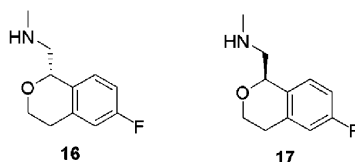


(S)-1-(5-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (18) и (R)-1-(5-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (14) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(2-фторфенил) этанола и 2,2-диметокси-N-метилэтанамина.

(S)-1-(5-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (18): MS (ESI): m/z 196 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,31-7,26 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 2H), 5,11-5,09 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,37-3,30 (м, 1H), 2,89-2,83 (м, 2H), 2,77 (с, 3H).

(R)-1-(5-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (14): MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,31-7,26 (м, 1H), 7,06-7,02 (м, 2H), 5,10 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,63 (дд, $J=12,9$, 3,2 Гц, 1H), 3,37-3,33 (м, 1H), 2,96-2,79 (м, 2H), 2,77 (с, 3H).

1.7 Получение (S)-1-(6-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (16) и (R)-1-(6-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (17)



(S)-1-(6-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (16) и (R)-1-(6-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (17) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(3-фторфенил)этанолa и 2,2-диметокси-N-метилэтанаминa.

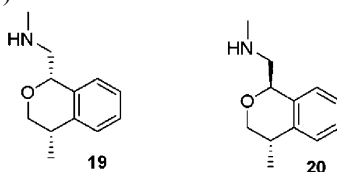
(S)-1-(6-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (16): MS (ESI): $m/z=196 [M+H]^+$;

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,25-7,21 (м, 1H), 7,03-6,97 (м, 2H), 5,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,81-2,76 (м, 4H).

(R)-1-(6-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (17): MS (ESI): $m/z=196 [M+H]^+$;

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,27-7,21 (м, 1H), 7,02-6,97 (м, 2H), 5,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,81-2,75 (м, 4H).

1.8 Получение N-метил-1-((1S,4S)-4-метилизохроман-2-ил)метанами́нa (19) и N-метил-1-((1R,4S)-4-метилизохроман-1-ил)метанами́нa (20)



N-метил-1-((1S,4S)-4-метилизохроман-1-ил)метанами́н (19) и N-метил-1-((1R,4S)-4-метилизохроман-1-ил)метанами́н (20) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из (S)-2-фенилпропан-1-ола и 2,2-диметокси-N-метилэтанаминa.

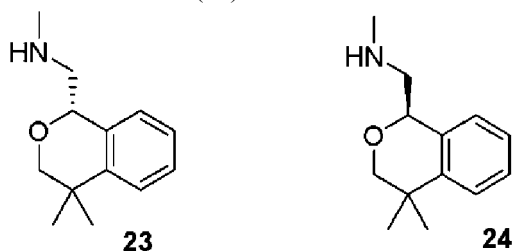
N-метил-1-((1S,4S)-4-метилизохроман-1-ил)метанами́н (19): MS (ESI) m/z : 192 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,30-7,25 (м, 3H), 7,18 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,05 (дд, $J=9,4$, 3,1 Гц, 1H), 3,99-3,92 (м, 2H), 3,68-3,65 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,39 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

N-метил-1-((1S,4S)-4-метилизохроман-1-ил)метанами́н (20): MS (ESI) m/z : 192 [M+H] $^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,38 (д, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,18 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,12 (дд, $J=9,5$, 2,9 Гц, 1H), 4,16 (дд, $J=11,3$, 4,8 Гц, 1H), 3,60-3,51 (м, 2H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,07-3,04 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 1,29 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

1.9 Получение (S)-1-(4,4-диметилизохроман-1-ил)-N-метилметанами́нa (23) и (R)-1-(4,4-диметилизохроман-1-ил)-N-метилметанами́нa (24)

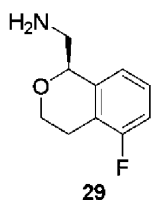


(S)-1-(4,4-диметилизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (23) и (R)-1-(4,4-диметилизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (24) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-метил-2-фенилпропан-1-ола и трет-бутил (2,2-диметоксиэтил)метилкарбамата.

(S)-1-(4,4-диметилизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (23): MS (ESI) m/z : 206 [M+H] $^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль): δ 7,46 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34-7,12 (м, 3H), 5,11 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,81 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,68-3,55 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

(R)-1-(4,4-диметилизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (24): MS (ESI) m/z : 206[M+H] $^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль): δ 7,46 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34-7,12 (м, 3H), 5,11 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,81 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,68-3,55 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

1.10 Получение (R)-1-(5-фторизохроман-1-ил)метанами́нa (29)

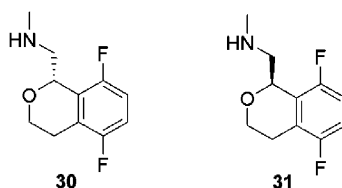


(R)-(5-фторизохроман-1-ил)метанами́н (29) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(2-фторфенил)этанолa и 2,2-диметоксиэтанaмина.

(R)-(5-фторизохроман-1-ил)метанами́н (29): MS (ESI) m/z: 182 [M+H]⁺,

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,32-7,27 (м, 1H), 7,06-7,03(м, 2H), 5,04-5,02(м, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,57-3,54 (дд, J₁=13,1, J₂=3,2 Гц, 1H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,90-2,87 (м, 1H), 2,83-2,80 (м, 1H).

1.11 Получение (S)-1-(5,8-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (30) и (R)-1-(5,8-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (31)



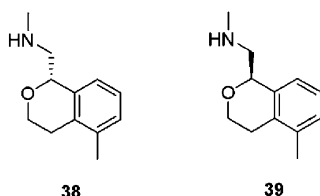
(S)-1-(5,8-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (30) и (R)-1-(5,8-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (31) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(2,5-дифторфенил)этанолa и 2,2-диметокси-N-метилэтанaмина.

(S)-1-(5,8-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (30): MS (ESI) m/z: 214 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,15-7,05 (м, 2H), 5,27-5,25 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 1H), 3,59-3,56 (м, 1H), 3,50-3,42 (м, 1H), 2,85 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H).

(R)-1-(5,8-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (31): MS (ESI) m/z: 214 [M+H]⁺,

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl соль), δ 7,15-7,05 (м, 2H), 5,26-5,25 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 1H), 3,59-3,56 (м, 1H), 3,47-3,43 (м, 1H), 2,87-2,84 (м, 2H), 2,80 (с, 3H).

1.12 Получение (S)-N-метил-1-(5-метилизохроман-1-ил)метанамина (38) и (R)-N-метил-1-(5-метилизохроман-1-ил)метанамина (39)



(S)-N-метил-1-(5-метилизохроман-1-ил)метанами́н (38) и (R)-N-метил-1-(5-метилизохроман-1-ил)метанами́н (39) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(о-толил)этан-1-ола и 2,2-диметокси-N-метилэтанaмина.

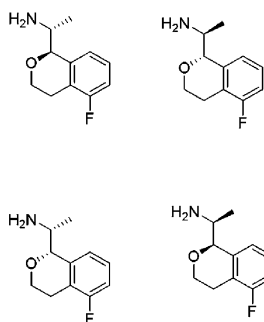
(S)-N-метил-1-(5-метилизохроман-1-ил)метанами́н (38): MS (ESI) m/z: 192[M+H]⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,18-7,12 (м, 2H), 7,04-7,02 (м, 1H), 5,09-5,06 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,85-2,81(м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,72-2,67 (м, 1H), 2,27 (с, 3H).

(R)-N-метил-1-(5-метилизохроман-1-ил)метанами́н (39): MS (ESI) m/z: 192 [M+H]⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,18-7,12 (м, 2H), 7,05-7,03 (м, 1H), 5,09-5,07 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,88-2,81(м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,27 (с, 3H).

1.13 Получение соединений (42), (43), (52) и (53): ((R)-1-((R)-5-фторизохроман-1-ил)этан-1-амина, ((S)-1-((S)-5-фторизохроман-1-ил)этан-1-амина, (R)-1-((S)-5-фторизохроман-1-ил)этан-1-амина и (S)-1-((R)-5-фторизохроман-1-ил)этан-1-амина, порядок неизвестен



(42), (43), (52), (53)

((R)-1-((R)-5-фторизохроман-1-ил)этан-1-амин, ((S)-1-((S)-5-фторизохроман-1-ил)этан-1-амин, (R)-1-((S)-5-фторизохроман-1-ил)этан-1-амин и (S)-1-((R)-5-фторизохроман-1-ил)этан-1-амин получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(2-фторфенил)этан-1-ола и трет-бутил (1-оксопропан-2-ил)карбамата. Все четыре стереоизомера получали и характеризовали.

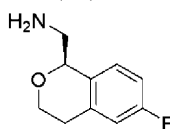
(42): MS (ESI) m/z : 196 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,36-7,32 (м, 1H), 7,16 (д, J=8 Гц, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,36-4,33 (м, 1H), 3,98-3,94 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 2,94-2,80 (м, 2H), 1,55-1,54 (д, J=6,5 Гц, 3H).

(43): MS (ESI) m/z : 196 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,36-7,32 (м, 1H), 7,15-7,14 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,36-4,33 (м, 1H), 3,98-3,94 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 2,94-2,80 (м, 2H), 1,55-1,54 (д, J=7 Гц, 3H).

(53): MS (ESI) m/z : 196 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,33-7,28 (м, 1H), 7,07-7,02 (м, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,38-4,33 (м, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H), 2,88-2,79 (м, 2H), 1,05-1,04 (д, J=6,4 Гц, 3H).

(52): MS (ESI) m/z : 196 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,33-7,28 (м, 1H), 7,07-7,02 (м, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,37-4,33 (м, 1H), 4,00-3,96 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H), 2,87-2,79 (м, 2H), 1,05-0,98 (м, 3H).

1.14 (R)-(6-Фторизохроман-1-ил)метанамин (34)

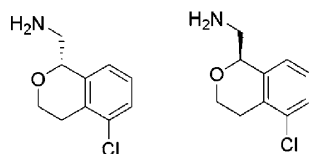


34

(R)-(6-фторизохроман-1-ил)метанамин (34) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(3-фторфенил)этанола.

(R)-(6-фторизохроман-1-ил)метанамин (34): (ESI) m/z =182 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl соль): 7,25-7,23 (м, 1H), 7,03-7,00 (м, 2H), 5,01 (д, J=9 Гц, 1H), 4,23-4,19 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,51-3,55 (м, 1H), 3,23-3,19 (м, 1H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,81-2,76 (м, 1H).

1.15 Получение (S)-(5-хлоризохроман-1-ил)метанамина (66) и (R)-(5-хлоризохроман-1-ил)метанамина (67)



66

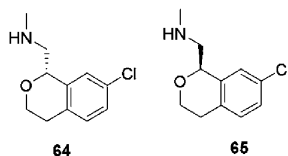
67

(S)-(5-хлоризохроман-1-ил)метанамин (66) и (R)-(5-хлоризохроман-1-ил)метанамин (67) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(2-хлорфенил)этан-1-ола и 2,2-диметоксиэтанамина.

(S)-(5-хлоризохроман-1-ил)метанамин (66): MS (ESI) m/z : 198 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,39 (д, J=8 Гц, 1H), 7,28 (т, J=8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,04-5,02 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,58-3,54 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,99-2,84 (м, 2H).

(R)-(5-хлоризохроман-1-ил)метанамин (67): MS (ESI) m/z : 198 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,39 (д, J=8 Гц, 1H), 7,28 (т, J=8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,03-5,01 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,97-2,84 (м, 2H).

1.16 Получение (S)-1-(7-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамина (64) и (R)-1-(7-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамина (65)

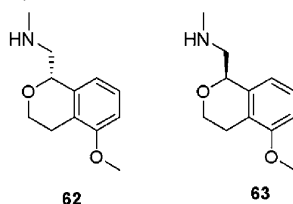


(S)-1-(7-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (64) и (R)-1-(7-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (65) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(4-хлорфенил)этан-1-ола и 2,2-диметокси-N-метилэтанаминa.

(S)-1-(7-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (64): MS (ESI) m/z : 212 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,30-7,22 (м, 3H), 5,08-5,06 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,80-2,72 (м, 4H).

(R)-1-(7-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (65): MS (ESI) m/z : 212 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,30-7,22 (м, 3H), 5,08-5,06 (м, 1H), 4,26-4,20 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,80-2,74 (м, 4H).

1.27 Получение (S)-1-(5-метоксиизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (62) и (R)-1-(5-метоксиизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (63)

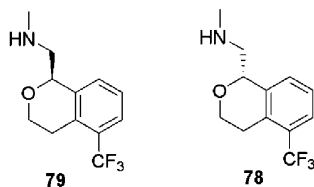


(S)-1-(5-метоксиизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (62) и (R)-1-(5-метоксиизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (63) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(2-метоксифенил)этан-1-ола и 2,2-диметокси-N-метилэтанаминa.

(S)-1-(5-метоксиизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (62): MS (ESI) m/z : 208 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,25 (т, $J=8$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,07-5,04 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,84-3,79 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,32-3,29 (м, 1H), 2,79-2,77 (м, 5H).

(R)-1-(5-метоксиизохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (63): MS (ESI) m/z : 208 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,25 (т, $J=8$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,06-5,04 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,84-3,79 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 2,79-2,77 (м, 5H).

1.18 Получение (R)-N-метил-1-(5-(трифторметил)изохроман-1-ил)метанамина (79) и (S)-N-метил-1-(5-(трифторметил)изохроман-1-ил)метанамина (78)

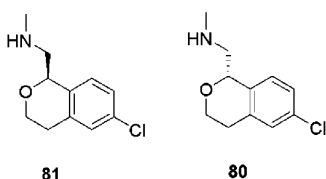


(R)-N-метил-1-(5-(трифторметил)изохроман-1-ил)метанами́н (79) и (S)-N-метил-1-(5-(трифторметил)изохроман-1-ил)метанами́н (78) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(2-(трифторметил)фенил)этанолa и 2,2-диметокси-N-метилэтанаминa.

(R)-N-метил-1-(5-(трифторметил)изохроман-1-ил)метанами́н (79): MS(ESI) $m/z=246$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,67 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,22-5,20 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 3,01-2,97 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

(S)-N-метил-1-(5-(трифторметил)изохроман-1-ил)-метанами́н (78); MS(ESI) $m/z=246$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,67 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,22-5,20 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 3,01-2,97 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

1.19 Получение (R)-1-(6-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамина (81) и (S)-1-(6-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамина (80)



(R)-1-(6-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (81) и (S)-1-(6-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (80) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(3-хлорфенил)этанолa

и 2,2-диметокси-N-метилэтанамин.

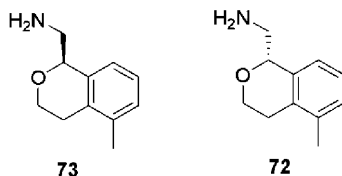
(R)-1-(6-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамин (81): MS (ESI): $m/z = 212 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}-d_2$): δ 7,21-7,18 (м, 2H), 7,07-7,05 (м, 1H), 5,07-5,04 (м, 1H), 4,07-4,02 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 2H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,65 (с, 3H).

(S)-1-(6-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамин (80): MS (ESI): $m/z = 212 [M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}-d_2$): δ 7,20-7,18 (м, 2H), 7,07-7,05 (м, 1H), 5,06-5,04 (м, 1H), 4,07-4,02 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 2H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,65 (с, 3H).

1,20 Получение (R)-(5-метилизохроман-1-ил)метанамина (73) и (S)-(5-метилизохроман-1-ил)метанамина (72)



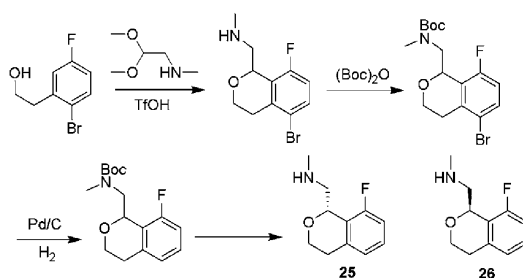
(R)-(5-метилизохроман-1-ил)метанамин (73) и (S)-(5-метилизохроман-1-ил)метанамин (72) получали, применяя общий способ А и схему 1, исходя из 2-(о-толил)этанол и 2,2-диметоксиэтанамин.

(R)-(5-метилизохроман-1-ил)метанамин (73): (ESI) m/z : 178 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD}-d_4$) δ 7,19-7,13 (м, 2H), 7,04-7,02 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,54-3,50 (дд, $J=3,2, 13,2$ Гц, 1H), 3,22-3,16 (дд, $J=9,2, 13,2$ Гц, 1H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H).

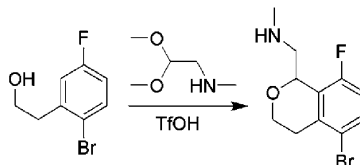
(S)-(5-метилизохроман-1-ил)метанамин (72): (ESI) m/z : 178 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD}-d_4$) δ 7,19-7,13 (м, 2H), 7,04-7,02 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,54-3,50 (дд, $J=3,2, 13,2$ Гц, 1H), 3,22-3,16 (дд, $J=9,2, 13,2$ Гц, 1H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H).

2. Общий способ В

2.1 Получение (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (25) и (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (26)

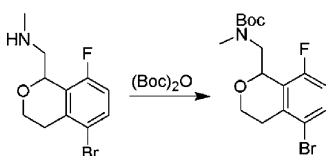


(а) 1-(5-Бром-8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин



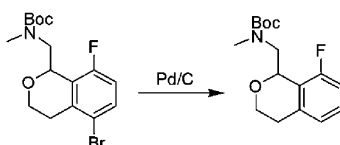
К раствору 2-(2-бром-4-фторфенил)этанол (8 г, 36,5 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 2,2-диметокси-N-метилэтанамин (6,51 г, 54,7 ммоль) и трифторметансульфокислоту (32,7 г, 218 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, добавляли воды, прекращая реакцию, и гидроксид натрия (1N, водн.) добавляли до pH 10-11. Полученный в результате раствор применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

(b) трет-Бутил (5-бром-8-фторизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат



К раствору 1-(5-бром-8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (8 г, 29,1 ммоль) в воде (150 мл) добавляли ди-трет-бутилдикarbonат (9,50 г, 43,6 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения, смесь экстрагировали DCM (100 мл×2). Органические слои сушили и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле (элюируя от PE до PE:EA=20:1), получая требуемое соединение (9,26 г) в виде бесцветного масла.

(с) трет-Бутил (8-фторизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат

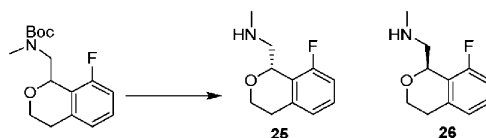


К раствору трет-бутил ((5-бром-8-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (9,26 г, 24,7 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли Pd/C (2,59 г, 24,7 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч в атмосфере H₂.

После завершения смесь фильтровали и концентрировали.

Неочищенный остаток растворяли в EA (100 мл), промывали водой (100 мл×2), сушили и концентрировали, получая неочищенный продукт (6,7 г), который применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

(d) (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин (25) и (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин (26)



К раствору трет-бутил ((8-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (6,7 г, 22,6 ммоль) в EA (20 мл) добавляли HCl/EA (3M, 30 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляли, и остаток растворяли в DCM (50 мл). Раствор нейтрализовали гидроксидом натрия (15%, экв.), промывали водой (50 мл×2) и соляным раствором (50 мл), сушили и концентрировали, получая рацемическую смесь требуемого продукта (3,6 г) в виде масла. Смесь разделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: AY-H (250×4,6 мм 5 мкм) и подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): этанол (0,1% DEA) = 90:10}, получая (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин (1,25 г, 26) в виде масла и (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин (1,01 г, 25) в виде масла.

К раствору (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (1,01 г, 25) в этилацетате (20 мл) добавляли HCl в этилацетате (3M, 2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин и растворитель удаляли. Остаток промывали этилацетатом (30 мл), фильтровали и сушили, получая HCl соль (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (25).

К раствору (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (1,25 г, 26) в этилацетате (20 мл) добавляли HCl в этилацетате (3M, 2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин и растворитель удаляли.

Остаток промывали этилацетатом (30 мл), фильтровали и сушили, получая HCl соль (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (26).

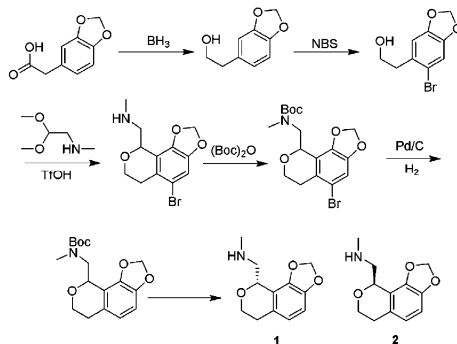
(S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин (1,01 г, 25): MS (ESI): m/z=196 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,34-7,28 (м, 1H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-6,99 (м, 1H), 5,26-5,24 (м, 1H), 4,19-4,14 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,59-3,54 (м, 1H), 3,43-3,37(м, 1H), 2,96-2,93 (м, 1H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,77 (с, 3H).

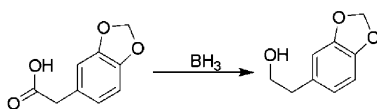
(R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин (1,25 г, 26): MS (ESI): m/z=196 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,34-7,29 (м, 1H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-6,99 (м, 1H), 5,26-5,24 (м, 1H), 4,19-4,14 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,59-3,54 (м, 1H), 3,43-3,37(м, 1H), 2,96-2,93 (м, 1H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,78 (с, 3H).

2.2 Получение (S)-1-(6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)-N-метилметанамина (1) и (R)-1-(6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)-N-метилметанамина (2)

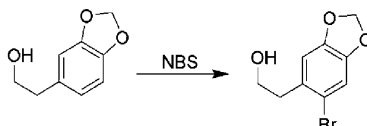


(a) 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-ол



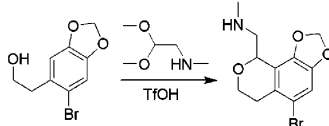
К раствору 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)уксусной кислоты (25 г, 138 ммоль) в THF (100 мл) добавляли $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 М, 160 мл) при 0°C . Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды до завершения (~16 ч). После завершения, добавляли ледяную воду, прекращая реакцию, и смесь экстрагировали EA, сушили и концентрировали. Неочищенный материал (21,3 г, чистота ~93%) применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. MS(ESI): m/z 149 $[\text{M}-18+\text{H}]^+$

(b) 2-(6-бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-ол



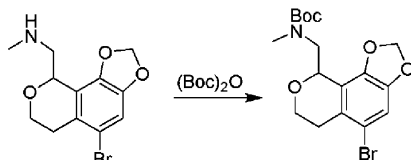
К раствору 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-ола (22 г, 132 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли N-бромсукцинимид (25,8 г, 145 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды до завершения (~3 ч). После завершения, смесь промывали NaHSO_3 , соляным раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный материал (24 г, чистота ~90%) применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. MS(ESI): m/z 227,229 $[\text{M}-18+\text{H}]^+$

(c) 1-(5-бром-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)-N-метилметанамин



К раствору 2-(6-бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-ола (8,76 г, 35,75 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли 2,2-диметокси-N-метилэтанамин (5,10 г, 42,8 ммоль) и трифторметансульфокислоту (26,7 г, 178 ммоль) при 0°C . Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды до завершения (~16 ч). После завершения добавляли ледяную воду, прекращая реакцию, и добавляли гидроксид натрия (1N, водн.) до pH 9~10. Полученный в результате раствор экстрагировали DCM, сушили и концентрировали. Неочищенный материал (чистота ~95%) применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. MS(ESI): m/z 300,302 $[\text{M}, \text{M}+2]^+$

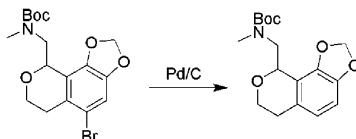
(d) трет-бутил ((5-бром-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамат



К раствору 1-(5-бром-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)-N-метилметанамина (9,2 г, 30,6 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли Et_3N (3,09 г, 30,6 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (9,34 г, 42,8 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Затем смесь промывали водой, сушили и концентрировали.

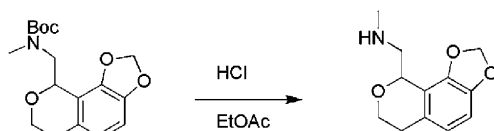
Полученное в результате масло очищали хроматографией на силикагеле (элюируя PE: EA=100:0-85:15), получая требуемое соединение (12,0 г, 29,9 ммоль, выход: 98%) в виде бесцветного масла. MS(ESI): m/z 300,302 $[\text{M}-100, \text{M}-100+2]^+$

(e) трет-бутил ((6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамат

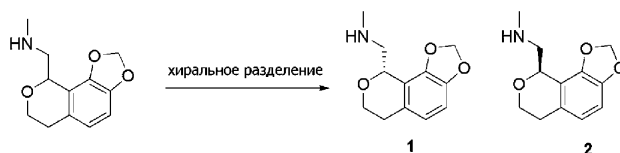


К раствору трет-бутил ((5-бром-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамата (12,0 г, 29,9 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли Pd/C (3,19 г, 29,9 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч в атмосфере H_2 . После завершения смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в EA, промывали водой, сушили и концентрировали, получая неочищенный продукт, который применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. MS(ESI): m/z 266,222 $[\text{M}-56+1, \text{M}-100+1]^+$

(f) (S)-1-(6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)-N-метилметанамин (1) и (R)-1-(6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)-N-метилметанамин (2)



К раствору трет-бутил ((6,9-дигидро-7Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамата (14 г, 43,5 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли HCl/диоксан (50 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения смесь фильтровали и остаток растворяли в воде, нейтрализовали NH₄OH (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2), объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха, получая рацемическую смесь требуемого продукта (7,31 г, 76%) в виде белого твердого остатка.



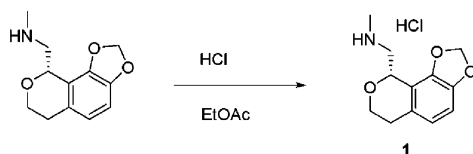
Рацемическую смесь (7,31 г) разделяли хиральной ВЭЖХ {колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм, 5 мкм) и подвижная фаза: н-гексан (0,1%DEA): этанол (0,1%DEA)=80:20}.

(S)-1-(6,9-дигидро-7Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-9-ил)-N-метилметанамин (1) (3,0 г, выход: 41%) в виде масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,68-6,70 (д, J=8 Гц, 1H), 6,62-6,60 (д, J=8 Гц, 1H), 5,97 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,94-4,97 (дд, J₁=8,4, J₂=2,2 Гц, 1H), 4,06-4,11 (м, 1H), 3,72-3,78 (м, 1H), 3,15-3,19 (дд, J₁=12,6, J₂=2,8 Гц, 1H), 2,94-2,99 (м, 1H), 2,82-2,86 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,50 (с, 3H).

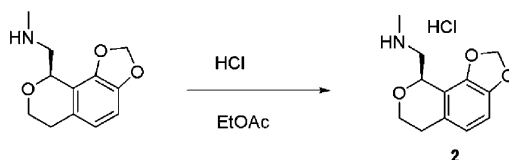
(R)-1-(6,9-дигидро-7Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-9-ил)-N-метилметанамин (2) (3,0 г, выход: 41%) в виде масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,69-6,71 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,62-6,60 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,98-6,97 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,90 (д, J=1,4 Гц, 1H), 4,95-4,98 (дд, J₁=8,4, J₂=2,3 Гц, 1H), 4,07-4,12 (м, 1H), 3,73-3,79 (м, 1H), 3,16-3,19 (дд, J₁=12,6, J₂=2,8 Гц, 1H), 2,94-3,0 (м, 1H), 2,83-2,87 (м, 1H), 2,66-2,71 (м, 1H), 2,51 (с, 3H).



К раствору (S)-1-(7,9-дигидро-6Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-9-ил)-N-метилметанамин (1) (3,0 г) в EtOAc (50 мл) добавляли HCl/EA (4М, 5,5 мл) при 0°C. Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. После завершения, растворитель удаляли, и остаток представлял собой гидрохлоридную соль требуемого соединения (1, 3,26 г, выход: 93%) в виде белого твердого остатка. Хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralpak IC (250×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=80:20; Темп=40°C; скорость потока=1,0 мл/мин; время удерживания=7,17 мин; энантиочистота: 100% ee. MS(ESI): m/z 222 [M+H]⁺.

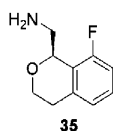
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 6,78 (д, J=8 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8 Гц, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,10 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,74-2,68 (м, 1H).



К раствору (R)-1-(7,9-дигидро-6Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-9-ил)-N-метилметанамин (2) (3,0 г) в EtOAc (50 мл) добавляли HCl/EA (4М, 5,5 мл) при 0°C. Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. После завершения растворитель удаляли и остаток представлял собой гидрохлоридную соль требуемого соединения (2, 3,26 г, выход: 93%) в виде белого твердого остатка. Хиральная ВЭЖХ: колонка Chiralpak IC (250×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=80:20; Темп=40°C; скорость потока=1,0 мл/мин; время удерживания=6,18 мин; энантиочистота: 100% ee. MS(ESI): m/z 222 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 6,78 (д, J=8 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8 Гц, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,10 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,74-2,68 (м, 1H).

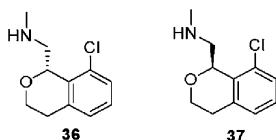
2.3 Получение (R)-(8-фторизохромен-1-ил)метанамин (35)



(R)-(8-фторизохроман-1-ил)метанами́н (35) получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(5-бром-2-фторфенил)этанолa и 2,2-диметоксиэтанаминa.

(R)-(8-фторизохроман-1-ил)метанами́н (35): MS (ESI) m/z 182[M+H]⁺, ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl соль): 7,34-7,30 (м, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,04-7,00 (м, 1H), 5,19-5,18 (м, 1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,51 (д, J=13 Гц, 1H), 3,33-3,27 (м, 1H), 2,99-2,94 (м, 1H), 2,89-2,84 (м, 1H).

2.4 Получение (S)-1-(8-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамина (36) и (R)-1-(8-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамина (37)



(S)-1-(8-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (36) и (R)-1-(8-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (37) получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(2-бром-5-хлорфенил)этанолa и 2,2-диметокси-N-метилэтанаминa.

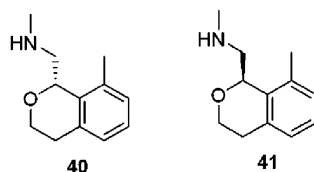
(S)-1-(8-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (36): MS (ESI): m/z =212 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль): 7,33-7,28 (м, 2H), 7,23 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,27 (дд, J=2,4, 9,6 Гц, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,64 (дд, J=3,2, 13,6 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=10,0, 13,2 Гц, 1H), 2,94-2,90 (м, 2H), 2,80 (с, 3H).

(R)-1-(8-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанами́н (37): MS (ESI): m/z =212 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль): 7,34-7,28 (м, 2H), 7,23 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,28 (дд, J=2,8, 10,4 Гц, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,64 (дд, J=2,8, 13,2 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=10,0, 12,8 Гц, 1H), 2,94-2,90 (м, 2H), 2,80 (с, 3H).

2.5 Получение (S)-N-метил-1-(8-метилизохроман-2-ил)метанамина (40) и (R)-N-метил-1-(8-метилизохроман-1-ил)метанамина (41)



(S)-N-метил-1-(8-метилизохроман-1-ил)метанами́н (40) и (R)-N-метил-1-(8-метилизохроман-1-ил)метанами́н (41) получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(2-бром-5-метилфенил)этанолa и 2,2-диметокси-N-метилэтанаминa.

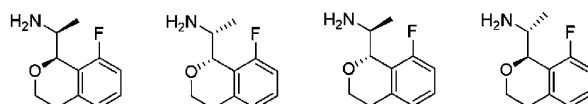
(S)-N-метил-1-(8-метилизохроман-1-ил)метанами́н (40): MS (ESI): m/z =192 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl соль): 7,19-7,16 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 2H), 5,26-5,24 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,33-3,27 (м, 1H), 2,89-2,88 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

(R)-N-метил-1-(8-метилизохроман-1-ил)метанами́н (41): MS (ESI): m/z =192 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль): 7,19-7,16 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 2H), 5,26-5,25 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,33-3,27 (м, 1H), 2,89-2,88 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

2,6 Получение соединений (48), (49), (50) и (51): (S)-1-((R)-8-фторизохроман-1-ил)этан-1-амина, (R)-1-((S)-8-фторизохроман-1-ил)этан-1-амина, (S)-1-((S)-8-фторизохроман-1-ил)этан-1-амина и (R)-1-((R)-8-фторизохроман-1-ил)этан-1-амина, неизвестный порядок



((S)-1-((R)-8-фторизохроман-1-ил)этан-1-амина, (R)-1-((S)-8-фторизохроман-1-ил)этан-1-амина, (S)-1-((S)-8-фторизохроман-1-ил)этан-1-амина и (R)-1-((R)-8-фторизохроман-1-ил)этан-1-амина получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(2-бром-5-фторфенил)этанолa и трет-бутил (1-оксипропан-2-ил)карбамата. Все четыре стереоизомера получали и характеризовали.

(48): MS (ESI): m/z =196 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,35-7,29 (дд, J₁=13,7, J₂=7,9 Гц, 1H), 7,10-7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-6,99 (дд, J₁=10,9, J₂=8,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,74-3,68 (тд, J₁=11,6, J₂=2,4 Гц, 1H), 3,11-2,98 (м, 1H), 2,75-2,71 (д, J=16,3 Гц, 1H), 1,06-1,05 (д, J=6,7 Гц, 3H).

(49): MS (ESI): m/z =196 [M+H]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 7,35-7,29 (дд, $J_1=13,7$, $J_2=7,9$ Гц, 1H), 7,10-7,08 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04-6,99 (дд, $J_1=10,9$, $J_2=8,5$ Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,74-3,68 (тд, $J_1=11,6$, $J_2=2,4$ Гц, 1H), 3,11-2,98 (м, 1H), 2,75-2,71 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 1,06-1,05 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

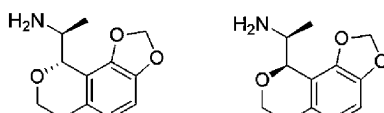
(50): MS (ESI): $m/z=196$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,35-7,31 (дд, $J_1=13,8$, $J_2=7,8$ Гц, 1H), 7,13-7,01 (м, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,34-4,28 (дд, $J_1=11,0$, $J_2=5,0$ Гц, 1H), 3,95-3,93 (м, 1H), 3,74-3,67 (тд, $J_1=11,3$, $J_2=2,3$ Гц, 1H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,75-2,71 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 1,51-1,50 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

(51): MS (ESI): $m/z=196$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,35-7,31 (дд, $J_1=13,8$, $J_2=7,8$ Гц, 1H), 7,13-7,01 (м, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,34-4,28 (дд, $J_1=11,0$, $J_2=5,0$ Гц, 1H), 3,95-3,93 (м, 1H), 3,74-3,67 (тд, $J_1=11,3$, $J_2=2,3$ Гц, 1H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,75-2,71 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 1,51-1,50 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

2.7 Получение соединений (55) и (54): (S)-1-((S)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)этан-1-амин и (S)-1-((R)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)этан-1-амин, неизвестный порядок



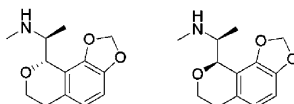
((S)-1-((S)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)этан-1-амин и (S)-1-((R)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)этан-1-амин получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(6-бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этанол и (S)-трет-бутил (1-оксопропан-2-ил)карбамата. Данные два стереоизомера получали и характеризовали.

(55): MS (ESI): $m/z=222$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль): δ 6,82 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,05-5,97 (м, 2H), 4,91 (с, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,66 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 1,52 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

(54): MS (ESI): $m/z=222$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль): δ 6,80-6,71 (м, 2H), 6,01-5,94 (м, 2H), 5,09 (с, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,66 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 1,12 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

2.8 Получение соединений (57) и (56): (S)-1-((S)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)-N-метилэтан-1-амин и (S)-1-((R)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)-N-метилэтан-1-амин, неизвестный порядок

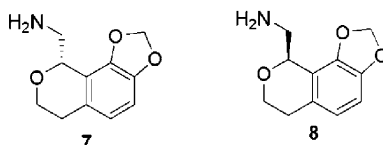


(S)-1-((S)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)-N-метилэтан-1-амин и (S)-1-((R)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)-N-метилэтан-1-амин получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(6-бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ил) этанола и трет-бутил (S)-метил (1-оксопропан-2-ил)карбамата. Данные два стереоизомера получали и характеризовали.

(57): MS (ESI): $m/z=236$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль): δ 6,84 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,06-5,97 (м, 2H), 4,96 (с, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,69 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,55 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

(56): MS (ESI): $m/z=236$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль): δ 6,80 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,01-5,95 (м, 2H), 5,23 (с, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,67 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 1,14 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

2.9 Получение (S)-(6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)метанамина (7) и (R)-(6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)метанамина (8)

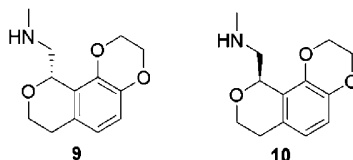


(S)-(6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)метанамин (7) и (R)-(6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)метанамин (8) получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(6-бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этанол и 2,2-диметоксиэтанамина.

(S)-(6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)метанамин (7): MS (ESI): $m/z=208$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 6,78 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,05-5,02 (м, 1H), 4,19-4,14 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H).

(R)-(6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)метанамин (8): MS (ESI): $m/z=208$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль) δ 6,78 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,05-5,02 (м, 1H), 4,19-4,14 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H).

2.10 Получение (S)-N-метил-1-(2,3,7,10-тетрагидро-8H-[1,4]диоксино[2,3-h]изохромен-10-ил)метанамина (9) и (R)-N-метил-1-(2,3,7,10-тетрагидро-8H-[1,4]диоксино[2,3-h]изохромен-10-ил)метанамина (10)

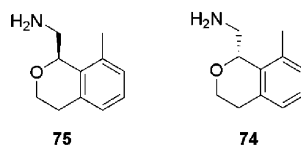


(S)-N-метил-1-(2,3,7,10-тетрагидро-8H-[1,4]диоксино[2,3-h]изохромен-10-ил)метанамин (9) и (R)-N-метил-1-(2,3,7,10-тетрагидро-8H-[1,4]диоксино[2,3-h]изохромен-10-ил)метанамин (10) получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(7-бром-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этанол и 1,3-диметокси-N-метилпропан-2-амина.

(S)-N-метил-1-(2,3,7,10-тетрагидро-8H-[1,4]диоксино[2,3-h]изохромен-10-ил)метанамин (9): MS (ESI): $m/z=236$ $[M+H]^+$, 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl соль): δ 6,78-6,80 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,69-6,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,93-5,11 (м, 1H), 4,34-4,39 (м, 1H), 4,22-4,29 (м, 3H), 4,06-4,11 (м, 1H), 3,78-3,82 (м, 1H), 3,61-3,64 (м, 1H), 3,32-3,38 (м, 1H), 2,71-2,83 (м, 5H).

(R)-N-метил-1-(2,3,7,10-тетрагидро-8H-[1,4]диоксино[2,3-h]изохромен-10-ил)метанамин (10): MS (ESI): $m/z=236$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl соль): δ 6,79-6,80 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,69-6,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,93-5,13 (м, 1H), 4,34-4,39 (м, 1H), 4,21-4,29 (м, 3H), 4,06-4,11 (м, 1H), 3,78-3,82 (м, 1H), 3,61-3,64 (м, 1H), 3,32-3,38 (м, 1H), 2,71-2,84 (м, 5H).

2.11 Получение (R)-(8-метилизохромен-1-ил)метанамина (75) и (S)-(8-метилизохромен-1-ил)метанамина (74)

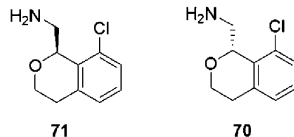


(R)-(8-метилизохромен-1-ил)метанамин (75) и (S)-(8-метилизохромен-1-ил)метанамин (74) получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(2-бром-5-метилфенил)этанол и 1,3-диметокси-N-метилпропан-2-амина.

(R)-(8-метилизохромен-1-ил)метанамин (75): MS (ESI): $m/z=178$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,18 (т, $J=14,8$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J_1=7,2$ Гц, $J_2=7,2$ Гц, 2H), 5,18-5,15 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,31 (с, 3H).

(S)-(8-метилизохромен-1-ил)метанамин (74): MS (ESI): $m/z=178$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,18 (т, $J=14,8$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J_1=7,2$ Гц, $J_2=7,2$ Гц, 2H), 5,18-5,15 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,31 (с, 3H).

2.12 Получение (R)-(8-хлоризохромен-1-ил)метанамина (71) и (S)-(8-хлоризохромен-1-ил)метанамина (70)

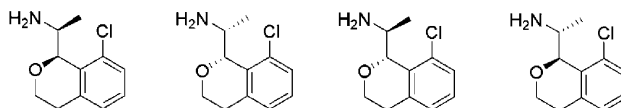


(R)-(8-хлоризохромен-1-ил)метанамин (71) и (S)-(8-хлоризохромен-1-ил)метанамин (70) получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(2-бром-5-хлорфенил)этанол и 1,3-диметокси-N-метилпропан-2-амина.

(R)-(8-хлоризохромен-1-ил)метанамин (71): MS (ESI): $m/z=198$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,33-7,27 (м, 2H), 7,23-7,21 (м, 1H), 5,22-5,18 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 2H).

(S)-(8-хлоризохромен-1-ил)метанамин (70): MS (ESI): $m/z=198$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,33-7,27 (м, 2H), 7,23-7,21 (м, 1H), 5,22-5,18 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,60-3,57 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 2,98-2,87 (м, 2H).

2.13 Получение соединений (88) (89), (90) и (91): (S)-1-((R)-8-хлоризохромен-1-ил)этан-1-амина, (R)-1-((S)-8-хлоризохромен-1-ил)этан-1-амина, (S)-1-((S)-8-хлоризохромен-1-ил)этан-1-амина и (R)-1-((R)-8-хлоризохромен-1-ил)этан-1-амина, неизвестный порядок



((S)-1-((R)-8-хлоризохроман-1-ил)этан-1-амин, (R)-1-((S)-8-хлоризохроман-1-ил)этан-1-амин, (S)-1-((S)-8-хлоризохроман-1-ил)этан-1-амин и (R)-1-((R)-8-хлоризохроман-1-ил)этан-1-амин получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(2-бром-5-хлорфенил)этанола и трет-бутил (1-оксопропан-2-ил)карбамата.

(88): MS(ESI) $m/z=212$ $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,37-7,23 (м, 3H), 5,33 (с, 1H), 4,30-4,25 (м, 2H), 3,63 (т, $J=26,2$ Гц, 1H), 3,05 (т, $J=26,4$ Гц, 1H), 2,73 (д, $J=16$ Гц, 1H), 1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

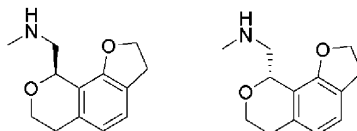
(89): MS (ESI) $m/z=212$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,37-7,23 (м, 3H), 5,33 (с, 1H), 4,30-4,25 (м, 2H), 3,63 (т, $J=26,2$ Гц, 1H), 3,05 (т, $J=26,4$ Гц, 1H), 2,73 (д, $J=16$ Гц, 1H), 1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

(90): MS(ESI) $m/z=212$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,38 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=15,2$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,09-4,07 (м, 1H), 3,63 (т, $J=24,8$ Гц, 1H), 3,34-3,08 (м, 1H), 2,72 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 1,51 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

(91): MS(ESI) $m/z=212$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,38 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=15,2$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,09-4,07 (м, 1H), 3,63 (т, $J=24,8$ Гц, 1H), 3,34-3,08 (м, 1H), 2,72 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 1,51 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

2.14 Получение соединений (105) и (106): (R)-N-метил-1-(2,3,6,9-тетрагидро-7H-фууро[3,2-h]изохромен-9-ил)метанамина и

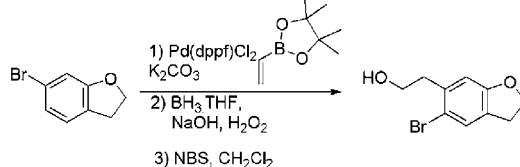
(S)-N-метил-1-(2,3,6,9-тетрагидро-7H-фууро[3,2-h]изохромен-9-ил)метанамина



(105), (106)

(R)-N-метил-1-(2,3,6,9-тетрагидро-7H-фууро[3,2-h]изохромен-9-ил)метанамина и (S)-N-метил-1-(2,3,6,9-тетрагидро-7H-фууро[3,2-h]изохромен-9-ил)метанамина получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(5-бром-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ола и 2,2-диметокси-N-метилэтан-1-амина.

(а) 2-(5-бром-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ол



К раствору 6-бром-2,3-дигидробензофурана (3,8 г, 19,0 ммоль) в 1,4-диоксане/ H_2O (100 мл/25 мл) добавляли 4,4,5,5-тетрамethyl-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (5,85 г, 38,0 ммоль), K_2CO_3 (5,24 г, 38,0 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (2,77 г, 3,80 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $105^\circ C$ и перемешивали при данной температуре до завершения реакции (~16 ч). Реакцию концентрировали, разбавляли водой и $EtOAc$. Объемные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя петролевым эфиром: $EtOAc=20:1$, получая 6-винил-2,3-дигидробензофуран в виде коричневого масла, 2,6 г, выход=79,4%.

К раствору 6-винил-2,3-дигидробензофурана (2,5 г, 17,1 ммоль) в THF (20 мл) добавляли $BH_3.THF$ (17,1 мл, 1,0 M, 17,1 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем гасили добавлением воды. Добавляли раствор гидроксида натрия в воде, с последующим добавлением H_2O_2 . Смесь была экзотермической и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь экстрагировали $EtOAc$ и отделенный органический слой промывали 1N $FeSO_4$ раствором и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, затем очищали хроматографией, получая 2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ол в виде белого твердого остатка. MS (ESI): m/z 165 $[M+H]^+$.

К раствору 2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этанола (2,2 г, 13,3 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли NBS (2,58 г, 14,6 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды до завершения (~2 ч). После завершения, смесь промывали Na_2SO_3 раствором, соляным раствором, и затем сушили. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя петролевым эфиром: $EtOAc=5:1$, получая 2-(5-бром-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ол в виде белого твердого остатка, 2,8 г, выход=87%. MS (ESI): m/z 225,227 $[M-18]^+$.

(b) Хиральное разделение, деблокирование и получение соли (106)



(105), (106)

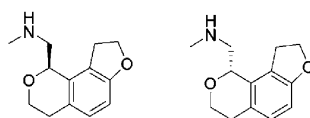
Трет-бутилметил((3,6,7,9-тетрагидро-2H-фуоро[3,2-h]изохромен-9-ил)метил)карбамат (1,4 г, 4,38 ммоль) разделяли на его энантиомеры (R)-трет-бутилметил((3,6,7,9-тетрагидро-2H-фуоро[3,2-h]изохромен-9-ил)метил)карбамат и (R)-трет-бутилметил((3,6,7,9-тетрагидро-2H-фуоро[3,2-h]изохромен-9-ил)метил)карбамат СФХ-200 (Thar, Waters), применяя AD 20×250 мм, 5 мкм (Dacel) и подвижную фазу CO₂/MeOH (0,2% метанол в аммиаке)=90/10, скорость потока=140 г/мин; избыточное давление=100 бар; Продолжительность цикла стекловых введении=2,5 мин.

Хиральная ВЭЖХ для определения ее: колонка АУ-Н (250×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=80:20; темп=40°C; скорость потока=1,0 мл/мин.

Соединение 105: время удерживания=7,471 мин; энантиочистота: 99,7% ee. MS (ESI): m/z 220 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7,13 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 5,07-5,05 (м, 1H), 4,68-4,54 (м, 2H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,21 (т, 2H), 2,96-2,89 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,76-2,72 (м, 1H).

Соединение 106: время удерживания=6,274 мин; энантиочистота: 100% ee. MS (ESI): m/z 220 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7,13 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 5,07-5,05 (м, 1H), 4,68-4,54 (м, 2H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,21 (т, 2H), 2,96-2,89 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,76-2,72 (м, 1H).

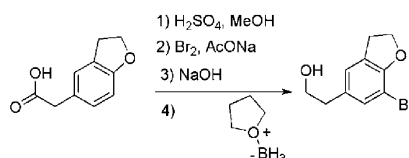
2.15 Получение соединений (107) и (108): (R)-N-метил-1-(3,4,8,9-тетрагидро-1H-фуоро[2,3-h]изохромен-1-ил)метанамина и (S)-N-метил-1-(3,4,8,9-тетрагидро-1H-фуоро[2,3-h]изохромен-1-ил)метанамина



(107), (108)

(R)-N-метил-1-(3,4,8,9-тетрагидро-1H-фуоро[2,3-h]изохромен-1-ил)метанамин и (S)-N-метил-1-(3,4,8,9-тетрагидро-1H-фуоро[2,3-h]изохромен-1-ил)метанамин получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)этан-1-ола и 2,2-диметокси-N-метилэтан-1-амина.

(а) 2-(7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)этан-1-ол



К раствору 2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)уксусной кислоты (4 г, 22,4 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли серную кислоту (219 мг, 2,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и остаток добавляли этилацетат (50 мл). Раствор промывали соляным раствором, затем органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая метил 2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)ацетат (4,0 г, выход: 93%) в виде желтого масла. MS(ESI): m/z 193 [M+H]⁺.

К раствору метил 2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил) ацетата (4 г, 20,8 ммоль) в AcOH (40 мл) добавляли ацетат натрия (1,70 г, 20,8 ммоль) и бром (4,31 г, 27,0 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=5/1), получая метил 2-(7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил) ацетат (4,60 г, 16,9 ммоль) в виде желтого масла. MS (ESI): m/z 271 [M+H]⁺.

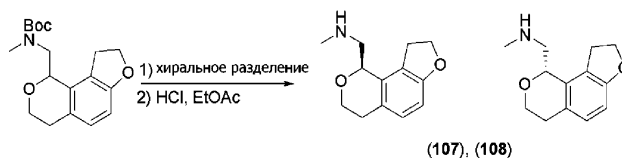
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,17 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,65 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 3,30 (т, J=8,8 Гц, 2H).

К раствору метил 2-(7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)ацетата (9,0 г, 33,1 ммоль) в THF/H₂O (2/1) (100 мл) добавляли гидроксид натрия (3,97 г, 99,3 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Затем, смесь концентрировали, удаляя THF. Остаток подкисляли 2 М HCl (водн.) до pH=2. Смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 2-(7-бром-2,3-дигидробензофуран-

5-ил)уксусную кислоту (8,10 г, выход: 95%) в виде желтого твердого остатка. MS(ESI): m/z 257 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,18 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,66 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,30 (т, $J=8,8$ Гц, 2H).

К раствору 2-(7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)уксусной кислоты (4,0 г, 15,5 ммоль) в THF (10 мл) добавляли $NH_3 \cdot THF$ (31,0 мл, 31,0 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Медленно добавляли воду (10 мл), прекращая реакцию. Смесь экстрагировали $EtOAc$, и объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное в результате масло очищали колоночной флэш-хроматографией (петролейный эфир/ $EtOAc=5/1$), получая 2-(7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)этанол (3,55 г, выход: 47%) в виде желтого масла. MS (ESI): m/z 225 $[M-OH]^+$.

(b) Хиральное разделение, деблокирование и получение соли



Трет-бутилметил((3,4,8,9-тетрагидро-1H-фуру[2,3-h]изохромен-1-ил)метил)карбамат (1 г, 3,13 ммоль) разделяли на его энантиомеры СФХ-80 (Thar, Waters), применяя колонку: IC 20×250 мм, 10 мкм (Daicel) и подвижную фазу: CO_2/IPA (0,2% метанол в аммиаке)=80/20; скорость потока=80 г/мин; избыточное давление=100 бар.

Хиральная ВЭЖХ для определения ее: колонка АУ-Н (250×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): $EtOH$ (0,1% DEA)=90:10; темп=40°C; скорость потока=1,0 мл/мин.

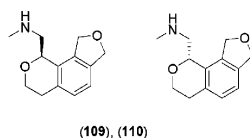
Гидрохлоридная соль соединения 107: время удерживания=12,37 мин; энантиочистота: 100% ее. MS (ESI): m/z 220 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (метанол- d_4) δ 6,97 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=2,5/9,5$ Гц, 1H), 4,67-4,64 (м, 1H), 4,52-4,47 (м, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,45-3,42 (м, 1H), 3,36-3,32 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 2,90-2,86 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,85-2,73 (м, 1H).

Гидрохлоридная соль соединения 108: время удерживания=11,53 мин; энантиочистота: 99,7% ее. MS (ESI): m/z 220 $[M+H]^+$.

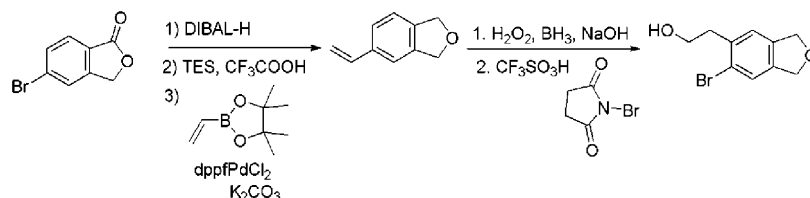
1H -ЯМР (метанол- d_4) δ 6,97 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=2,5/9,5$ Гц, 1H), 4,67-4,64 (м, 1H), 4,52-4,47 (м, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,45-3,42 (м, 1H), 3,36-3,32 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 2,90-2,86 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,85-2,73 (м, 1H).

2.16 Получение соединений (109) и (110): (R)-N-метил-1-(1,6,7,9-тетрагидро-3H-фуру[3,4-h]изохромен-9-ил)метанамина и (S)-N-метил-1-(1,6,7,9-тетрагидро-3H-фуру[3,4-h]изохромен-9-ил)метанамина, неизвестный порядок



(R)-N-метил-1-(1,6,7,9-тетрагидро-3H-фуру[3,4-h]изохромен-9-ил)метанамина и (S)-N-метил-1-(1,6,7,9-тетрагидро-3H-фуру[3,4-h]изохромен-9-ил)метанамина получали, применяя общий способ В и схему 2, исходя из 2-(6-бром-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил) этанола и 2,2-диметокси-N-метилэтан-1-амина

(a) 2-(6-бром-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этан-1-ол



К раствору 5-бромизобензофуран-1(3H)-она (21,3 г, 100 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли диизобутилалюмогидрид (184 г, 130 ммоль) при -78°C. Реакцию перемешивали при -78°C до завершения реакции (~2 ч). Добавляли 10 мл воды и 10 мл 4M NaOH (водн.), затем добавляли 40 мл воды, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали. Полученный в результате твердый остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (петролейный эфир: $EtOAc$ 100:0-80:20), получая 5-бром-1,3-дигидроизобензофуран-1-ол (13 г, 60,4 ммоль) в виде белого твердого остатка. MS (ESI): m/z 196,9 $[M-16+1]^+$.

К раствору 5-бром-1,3-дигидроизобензофуран-1-ола (12 г, 105 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтилсилан (32 г, 278 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (12,6 г, 111 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь концентрировали. Добавляли в

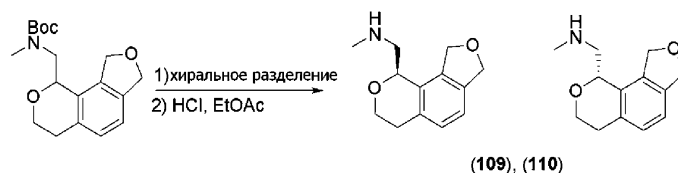
реакционную колбу 3М водный NaOH (40 мл), и полученную в результате двухфазную систему перенесли в делительную воронку. Слои разделяли, и водную фазу промывали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl (2×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате твердый остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с градиентным элюированием EtOAc (0%) и петролейного эфира (100%) до EtOAc (20%) и петролейного эфира (80%), получая 5-бром-1,3-дигидроизобензофуран (10,2 г, 51,2 ммоль) в виде белого твердого остатка. MS (ESI): m/z 200 [M+H]⁺.

К раствору 5-бром-1,3-дигидроизобензофурана (7,9 г, 39,6 ммоль) в 1,4-диоксане/H₂O (60 мл) добавляли K₂CO₃ (10,9 г, 79,2 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (9,14 г, 59,4 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (2,89 г, 3,96 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали при данной температуре в течение 12 ч. Добавляли EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу промывали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное в результате масло очищали колоночной флэш-хроматографией (петролейный эфир: EtOAc 100:0-90:10), получая 5-винил-1,3-дигидроизобензофуран (4,50 г, 30,7 ммоль) в виде бесцветного масла. MS (ESI): m/z 147 [M+H]⁺.

К раствору 5-винил-1,3-дигидроизобензофурана (1,46 г, 10 ммоль) в THF (10 мл) добавляли ВН₃·ТНФ (83 мг, 600 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, прекращали добавлением воды, затем добавляли гидроксид натрия (4 г, 100 ммоль), с последующим добавлением H₂O₂ (3,4 г, 1000 ммоль). Смесь была экзотермической, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь промывали FeSO₄ раствором, добавляли EtOAc (50 мл), слои разделяли и органическую фазу промывали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное в результате масло очищали колоночной флэш-хроматографией (петролейный эфир: EtOAc 100:0-80:20), получая 2-(1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этанол (2,80 г, 17,0 ммоль) в виде бесцветного масла. MS (ESI): m/z 165 [M+H]⁺.

К раствору 2-(1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этанола (656 мг, 4 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (711 мг, 4,00 ммоль) и трифторметансульфокислоту (3,00 г, 20,0 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли ледяную воду (10 мл). Добавляли твердый NaOH, доводя pH до 14, затем слои разделяли и водную фазу промывали DCM. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное в результате масло очищали колоночной флэш-хроматографией (петролейный эфир-EtOAc 100:0-80:20), получая 2-(6-бром-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этанол (1,10 г, 4,52 ммоль) в виде бесцветного масла. MS (ESI): m/z 227 [M-17+H]⁺.

(b) Хиральное разделение, деблокирование и получение соли



Трет-бутил метил((3,6,7,9-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-h]изохромен-9-ил)метил)карбамат (1 г, 3,13 ммоль) разделяли на его энантиомеры (S)-трет-бутил метил((3,6,7,9-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-h]изохромен-9-ил)метил)карбамат (400 мг, 1,25 ммоль) и (R)-трет-бутил метил((3,6,7,9-тетрагидро-1H-фуоро[3,4-h]изохромен-9-ил)метил)карбамат (400 мг, 1,25 ммоль) СФХ-80 (Thar, Waters), применяя колонку: IC 20×250 мм, 10 мкм (Daicel) и подвижную фазу: CO₂/MeOH (0,2% метанол в аммиаке)=87/13. Скорость потока=80 г/мин; избыточное давление=100 бар; продолжительность цикла стэковых введений: 6,5 мин.

Хиральная ВЭЖХ для определения ее: колонка АУ-Н (100×4,6 мм, 5 мкм; соразтворитель: EtOH (0,1% метанол в аммиаке); темп = 44°C; скорость потока=1,0 мл/мин.

Гидрохлоридная соль соединения 109; время удерживания=1,02 мин; энантиочистота: 100% ee. MS (ESI): m/z 220 [M+H]⁺.

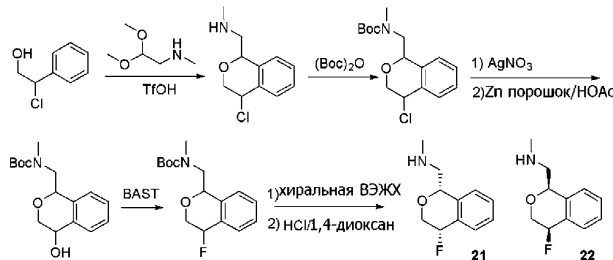
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,41 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,15-4,96 (м, 5H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,84-2,82 (м, 2H), 2,59 (т, J=4,8 Гц, 3H).

Гидрохлоридная соль соединения 110: время удерживания=1,81 мин; энантиочистота: 99,2% ee. MS (ESI): m/z 220 [M+H]⁺.

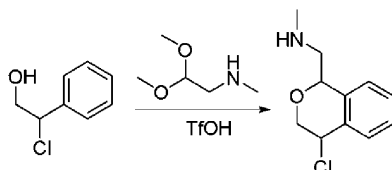
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,52 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,16-4,96 (м, 5H), 4,08-,02 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,08-3,05 (м, 1H), 2,84-2,76 (м, 2H), 2,59 (с, 3H).

Общий способ С.

3.1 Получение 1-((1S,4S)-4-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (21) и 1-((1R,4R)-4-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (22)

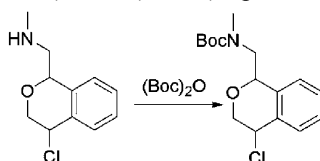


(a) 1-(4-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамин



К раствору 2-хлор-2-фенилэтанола (8 г, 33,7 ммоль) и 2,2-диметокси-N-метилэтанамин (9,72 г, 81,6 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли трифторметансульфокислоту (36,6 г, 244 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 дня. Реакцию прекращали добавлением ледяной воды, и нейтрализовали гидроксидом натрия (3N водн.) до pH=8. Затем, ее экстрагировали DCM (3×150 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали, получая остаток. Остаток применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI): m/z=212 [M+H]⁺.

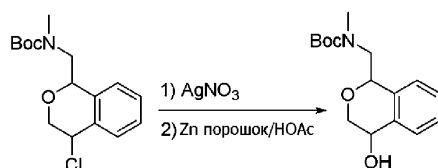
(b) трет-бутил ((4-хлоризохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат



К раствору 1-(4-хлоризохроман-1-ил)-N-метилметанамина (12 г, 31,7 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли гидроксид натрия (1,89 г, 47,5 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (8,29 г, 38,0 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения смесь промывали водой (100 мл×3).

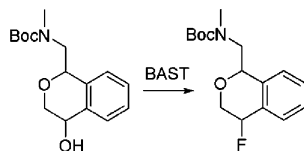
Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и затем концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией (PE:EA= 80:1-10:1), получая трет-бутил ((4-хлоризохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (6,3 г).

(c) трет-бутил ((4-гидроксиизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат



К раствору трет-бутил ((4-хлоризохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (5 г, 14,1 ммоль) в THF/вода (80 мл, 1:1) добавляли нитрат серебра (11,9 г, 70,4 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в уксусной кислоте (30 мл) и к нему добавляли цинк (г, 66,0 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (150 мл×4). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией (PE:EA=4:1-1:1), получая трет-бутил ((4-гидроксиизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (2,9 г).

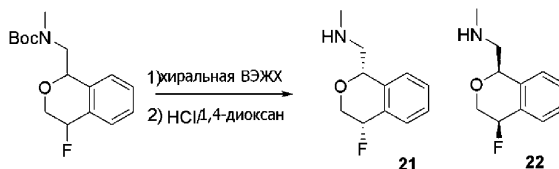
(d) трет-бутил ((4-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат



Раствор трет-бутил ((4-гидроксиизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (3 г, 10,2 ммоль) в BAST

(9 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. После завершения ее выливали в ледяную воду, экстрагировали этилацетатом, Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали/выделяли ВЭЖХ, получая трет-бутил ((4-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (4 г) в виде желтого масла.

(е) 1-((1S,4S)-4-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (21) и 1-((1R,4R)-4-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (22)



трет-Бутил ((4-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (900 мг, 3,04 ммоль) разделяли хиральной ВЭЖХ: {Gilson-281, колонка: АУ-Н 20×250мм, 5 мкм (Dacel), подвижная фаза: гексан(0,1%DEA)/этанол(0,1%DEA)=95/5, скорость потока: 50 мл/мин и продолжительность цикла: 15 мин}, получая трет-бутил (((1S,4S)-4-фторизохроман-1-ил)метил) (метил) карбамат в виде желтого масла (300 мг) и трет-бутил (((1R,4R)-4-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат в виде желтого масла (300 мг).

1-((1S,4S)-4-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина

(21): К раствору трет-бутил (((1S,4S)-4-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (300 мг, 1,01 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (36,3 мг, 1,01 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрировали, получая (21) в виде желтого твердого остатка (0,15 г). MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,56 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,31 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,57-5,45 (м, 1H), 5,22-5,21 (м, 1H), 4,35-4,27 (м, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,50-3,43 (м, 2H), 2,82 (с, 3H).

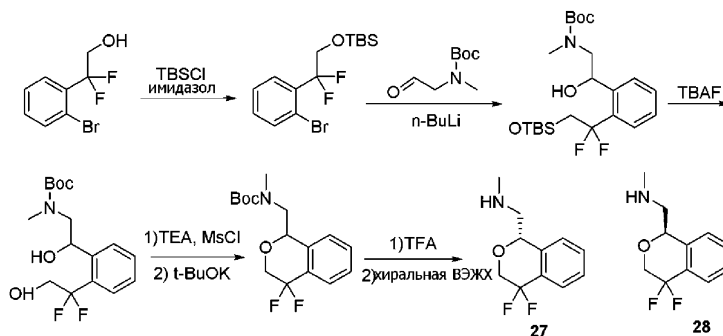
1-((1R,4R)-4-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина

(22): К раствору трет-бутил (((1R,4R)-4-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (300 мг, 1,01 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (181 мг, 5,05 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. После завершения, смесь концентрировали, получая (22) в виде желтого твердого остатка (0,16 г). MS (ESI): $m/z=196$ (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl соль) δ 7,56-7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,31 (д, J=7 Гц, 1H), 5,51 (м, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,35-4,27 (м, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,50-3,43 (м, 2H), 2,82 (с, 3H).

Общий способ D.

4.1 Получение (S)-1-(4,4-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (27) и (R)-1-(4,4-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (28)

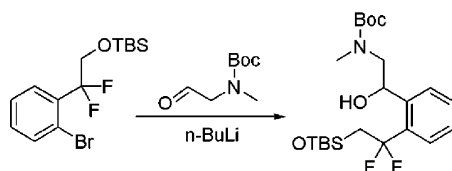


(а) (2-(2-бромфенил)-2,2-дифторэтокси)трет-бутилдиметилсилан



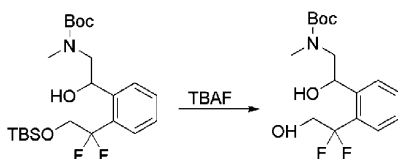
К раствору 2-(2-бромфенил)-2,2-дифторэтанол (30 г, 126,3 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли 1H-имидазол (17,2 г, 252,6 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (28,5 г, 189,3 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Добавляли в реакционную колбу воду (200 мл) и полученную в результате двухфазную систему переносили в делительную воронку и экстрагировали дихлорметаном (500 мл×2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное в результате масло очищали колоночной флэш-хроматографией с изократическим элюированием этилацетата (10%) и петролейного эфира (90%), получая (2-(2-бромфенил)-2,2-дифторэтокси)трет-бутилдиметилсилан (35 г) в виде бесцветного масла.

(б) трет-бутил 2-((2-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пропил)-5-фторфенил)гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



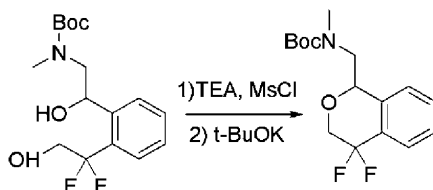
К раствору (2-(2-бромфенил)-2,2-дифторэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (3,5 г, 9,96 ммоль) в THF (40 мл) добавляли н-бутиллитий (14,9 ммоль, 2,5 N, 6 мл) при -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч, затем добавляли раствор трет-бутилметил(2-оксоэтил)карбамата (2,58 г, 14,9 ммоль) в THF (5 мл). После добавления, смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры. Смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл \times 2), сушили и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc=10: 1, получая трет-бутил 2-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1,1-дифторэтил)фенил)-2-гидроксиэтил(метил)карбамат (900 мг) в виде желтого масла.

(с) 2-(2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)-2-гидроксиэтил(метил)карбамат



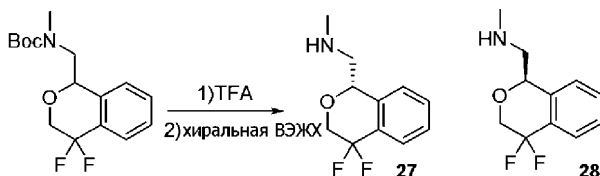
К раствору трет-бутил 2-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1,1-дифторэтил)фенил)-2-гидроксиэтил(метил)карбамата (891 мг, 2,0 ммоль) в THF (20 мл) добавляли TBAF (1,04 г, 4,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали EtOAc(60 мл \times 2), сушили и концентрировали в вакууме, получая трет-бутил 2-(2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)-2-гидроксиэтил(метил)карбамат (700 мг) в виде желтого масла.

(d) трет-бутил (4,4-дифторизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат



К раствору трет-бутил 2-(2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)фенил)-2-гидроксиэтил(метил)карбамата (650 мг, 1,96 ммоль) и TEA (808 мг, 8,0 ммоль) в этилацетате (30 мл) добавляли раствор MsCl (269 мг, 2,35 ммоль) в этилацетате (10 мл) при 0°C . После добавления смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2), сушили и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (20 мл) и к раствору добавляли трет-БуОК (436 мг, 3,90 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при данной температуре в течение 4 ч. Смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2), сушили и концентрировали в вакууме, получая неочищенный остаток, который очищали препаративной ТСХ, элюируя PE:EtOAc=5:1, получая трет-бутил (4,4-дифторизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат (400 мг) в виде масла.

(е) (S)-1-(4,4-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин (27) и (R)-1-(4,4-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин (28)



К раствору трет-бутил ((4,4-дифторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (800 мг, 2,55 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли TFA (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь упаривали в вакууме, удаляя растворитель, нейтрализовали 25% водн. аммиаком, экстрагировали DCM (30 мл \times 2), сушили и концентрировали в вакууме, получая 1-(4,4-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин (560 мг) в виде желтого масла и рацемической смеси. Смесь разделяли на ее энантиомеры (S)-1-(4,4-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин (27, 250 мг масло) и (R)-1-(4,4-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин (28, 250 мг масло) препаративной СФХ, применяя прибор: СФХ-80 (Thar, Waters), колонка: OJ 20 \times 250 мм, 5 мкм (Dacel), температура колонки: 35°C и подвижная фаза: CO_2/MeOH {0,5% аммиак (7M метаналь)}=85/15. Скорость потока составляла 80 г/мин, избыточное давление составляло 100 бар, длина волны детекции составляла 240 нм и продолжительность цикла

составляла 3,6 мин.

(S)-1-(4,4-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин

(27): MS (ESI): $m/z=214[M+H]^+$.

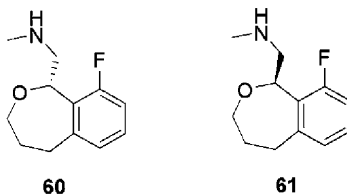
1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 7,75 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,22 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,94-4,93 (м, 1H), 4,36-4,31 (м, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,14-3,11 (дд, $J=3,0, 12,5$ Гц, 1H), 3,03-2,99 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,75 (уш с, 1H).

(R)-1-(4,4-дифторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин

(28): MS (ESI): $m/z=214[M+H]^+$.

1H -ЯМР свободного основания (500 МГц, $CDCl_3$): 7,75 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,94-4,92 (м, 1H), 4,36-4,30 (м, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,14-3,11 (дд, $J=3,0, 12,5$ Гц, 1H), 3,03-2,99 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,71 (уш с, 1H).

4.2 Получение (S)-1-(9-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)-N-метилметанамина (60) и (R)-1-(9-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)-N-метилметанамина (61)



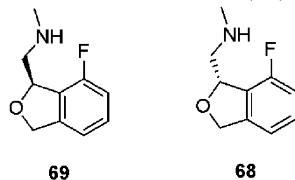
(S)-1-(9-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)-N-метилметанамин (60) и (R)-1-(9-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)-N-метилметанамин (61) получали, применяя общий способ D и схему 4, исходя из 3-(2-бром-3-фторфенил)пропан-1-ола.

((S)-1-(9-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)-N-метилметанамин (60): MS (ESI): $m/z=210[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль): 7,33-7,28 (м, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 5,35-5,33 (м, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 3,74-3,67 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 2H), 2,79-2,72 (м, 4H), 2,17-2,11 (м, 1H), 1,83-1,76 (м, 1H). (R)-1-(9-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)-N-метилметанамин (61): MS (ESI): $m/z=210[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль): 7,33-7,28 (м, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 5,35-5,33 (м, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 3,74-3,67 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 2H), 2,79-2,74 (м, 4H), 2,17-2,11 (м, 1H), 1,83-1,77 (м, 1H).

4.3 Получение (R)-1-(7-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-N-метилметанамина (69) и (S)-1-(7-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-N-метилметанамина (68)



(R)-1-(7-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-N-метилметанамин (69) и (S)-1-(7-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-N-метилметанамин (68) получали, применяя общий способ D и схему 5, исходя из ((2-бром-3-фторбензил)окси)-(трет-бутил)диметилсилана и 2-(бензилокси)ацетальдегида.

(R)-1-(7-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-N-метилметанамин (69): ESI: $m/z=182[M+H]^+$.

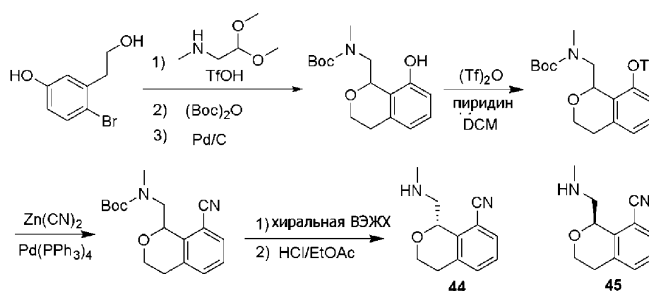
1H -ЯМР (500 МГц, $MeOH-d_4$): δ 7,48-7,44 (м, 1H), 7,19 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), δ 5,69-5,67 (м, 1H), δ , 32-5, 29 (дд, $J=3$ Гц, 13 Гц, 1H), δ , 18 (д, $J=12$ Гц, 1H), 3,59-3,56 (дд, $J=2,5$ Гц, 12,5 Гц, 1H), 3,34-3,3 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

(S)-1-(7-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-N-метилметанамин (68); ESI: $m/z=182[M+H]^+$.

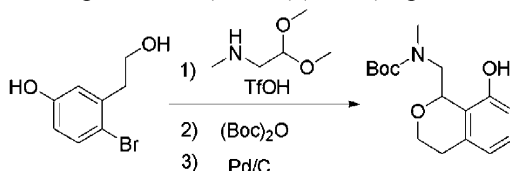
1H ЯМР (500 МГц, $MeOH-d_4$): δ 7,48-7,44 (м, 1H), 7,19 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=18,0$ Гц, 1H), δ 5,69-5,67(м, 1H), δ , 32-5, 29 (дд, $J=2,5$ Гц, 12,5 Гц, 1H), δ , 18 (д, $J=13$ Гц, 1H), 3,59-3,56 (дд, $J=3$ Гц, 13 Гц, 1H), 3,34-3,3 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

Общий способ E.

5.1 Получение (S)-1-((метиламино)метил)изохроман-8-карбонитрила (44) и (R)-1-((метиламино)метил)изохроман-8-карбонитрила (45)

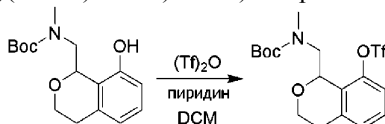


(a) трет-бутил ((8-гидроксиизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат



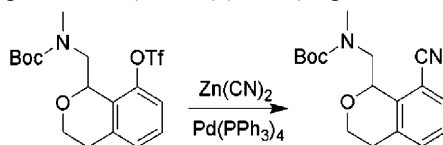
трет-Бутил ((8-гидроксиизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат получали, применяя общий способ В (стадии a,b,c в эксперименте 2.1), исходя из 4-бром-3-(2-гидроксиэтил)фенола и 2,2-диметокси-N-метилэтан-1-амина.

(b) 1-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)изохроман-8-ил трифторметансульфонат



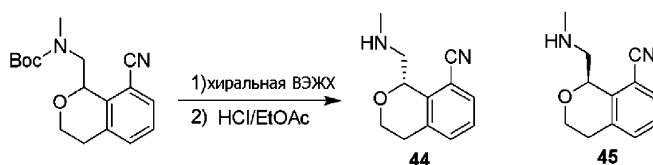
К раствору трет-бутил ((8-гидроксиизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (1,5 г, 5,11 ммоль) и пиридина (4,04 г, 51,1 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (2,87 г, 10,2 ммоль) при 0°C. После завершения добавляли ледяную воду (30 мл), прекращая реакцию, и органическую фазу отделяли и промывали HCl раствором (водн. 0,12 М, 2×50 мл), сушили и концентрировали. Неочищенный продукт применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

(c) трет-бутил ((8-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат



К раствору 1-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)изохроман-8-илтрифторметансульфоната (2,17 г, 5,10 ммоль) в DMSO (30 мл) добавляли дицианоцинк (1,19 г, 10,2 ммоль) и палладий-трифенилфосфан (1:4) (588 мг, 509 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали при данной температуре в течение 16 ч. После завершения, добавляли к смеси воду, и затем фильтровали, и твердый остаток промывали EtOAc (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали. Полученное в результате масло очищали колоночной флэш-хроматографией с изократическим элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (80%) и EtOAc (20%), получая трет-бутил ((8-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат в виде белого твердого остатка (рацемическую смесь) (1,35 г).

(d) (S)-1-((метиламино)метил)изохроман-8-карбонитрил (44) и (R)-1-((метиламино)метил)изохроман-8-карбонитрил (45)



Рацемическую смесь (1,35 г) трет-бутил ((8-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата, полученную выше, разделяли хиральной ВЭЖХ: {колонокка: Cellulose-2 (4,6×250 мм 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1%DEA)/этанол (0,1%DEA)=90:10}, получая (S)-трет-бутил ((8-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат и (R)-трет-бутил ((8-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат.

К раствору (S)-трет-бутил ((8-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (0,45 г, 1,48 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли 3 М HCl/EtOAc (3 М, 6 мл). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляли и остаток промывали EtOAc, фильтровали и сушили. (S)-1-((метиламино)метил)изохроман-8-карбонитрил (44) получали в виде белого

твердого остатка (HCl соль, 281,04 мг). MS (ESI): $m/z=203$ $[M+H]^+$.

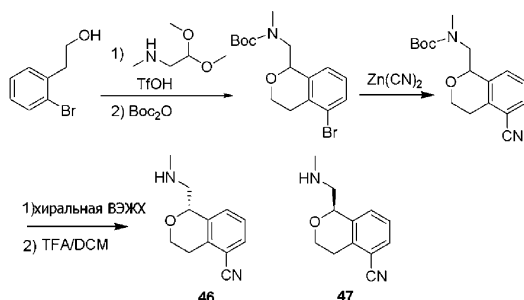
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,70 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,59(д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,41-5,38 (дд, $J_1=9,6$, $J_2=3,2$ Гц, 1H), 4,21-4,19 (м, 1H), 3,94-3,91 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 2H), 2,98-2,95 (м, 2H), 2,84 (с, 3H).

К раствору (R)-трет-бутил ((8-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (0,45 г, 1,48 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли 3 М HCl/EtOAc (3М, 6 мл). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, растворитель удаляли, и остаток промывали EtOAc, фильтровали и сушили. (R)-1-((метиламино)метил)изохроман-8-карбонитрил (45) получали в виде белого твердого остатка (HCl соль, 270,33 мг). MS (ESI): $m/z=203$ $[M+H]^+$.

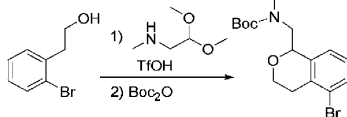
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,70-7,69 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,60-7,58 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,51-7,47 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,41-5,38 (дд, $J_1=9,8$, $J_2=2,9$ Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,63-3,50 (м, 2H), 2,99-2,95 (м, 2H), 2,84 (с, 3H).

Общий способ F.

6.1 Получение (S)-1-((метиламино)метил)изохроман-5-карбонитрила (46) и (R)-1-((метиламино)метил)изохроман-5-карбонитрила (47)

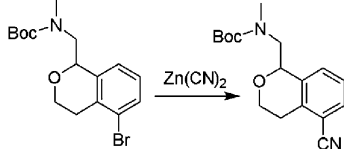


(a) трет-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат



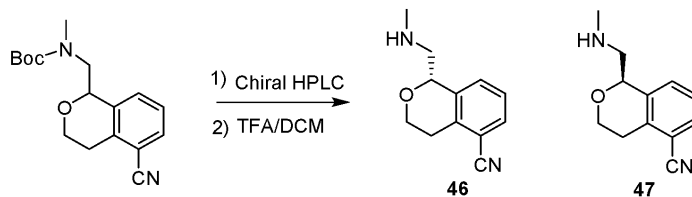
трет-Бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат получали, применяя общий способ В (стадии а, в в эксперименте 2,1), исходя из 2-(2-бромфенил)этан-1-ола и 2,2-диметокси-N-метилэтан-1-амина.

(b) трет-бутил ((5-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат



К раствору трет-бутил ((5-бромизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (2,0 г, 5,61 ммоль) в DMSO (20 мл) добавляли дицианоцинк (1,31 г, 11,2 ммоль) и палладий-трифенилфосфан (1:4) (648 мг, 561 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали при данной температуре в течение 16 ч. После завершения добавляли к смеси воду, затем фильтровали и твердый остаток промывали EtOAc (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали. Полученное в результате масло очищали колоночной флэш-хроматографией с изократическим элюированием от петролейного эфира (100%)/EtOAc (0%) до петролейного эфира (80%)/EtOAc (20%), получая трет-бутил ((5-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат в виде бесцветного масла (рацемическую смесь, 1,5 г).

(с) (S)-трет-бутил ((5-цианоизохроман-1-ил)метил) (метил) карбамат (46) и (R)-трет-бутил ((5-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (47)



трет-Бутил ((5-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (рацемическая смесь, 1,5 г), полученный выше, разделяли на его энантиомеры (S)-трет-бутил ((5-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат и (R)-трет-бутил ((5-цианоизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат хиральной ВЭЖХ: {препаративная-СФХ; сорастворители: н-гексан(0,1%DEA)/EtOH(0,1%DEA)=90:10; колонка: АУ-Н (250×4,6 мм 5 μm); температура колонки: 40°C ; скорость потока: 10 мл/мин; длина волны детек-

ции: 240 нм; продолжительность цикла: 6,7 мин}.

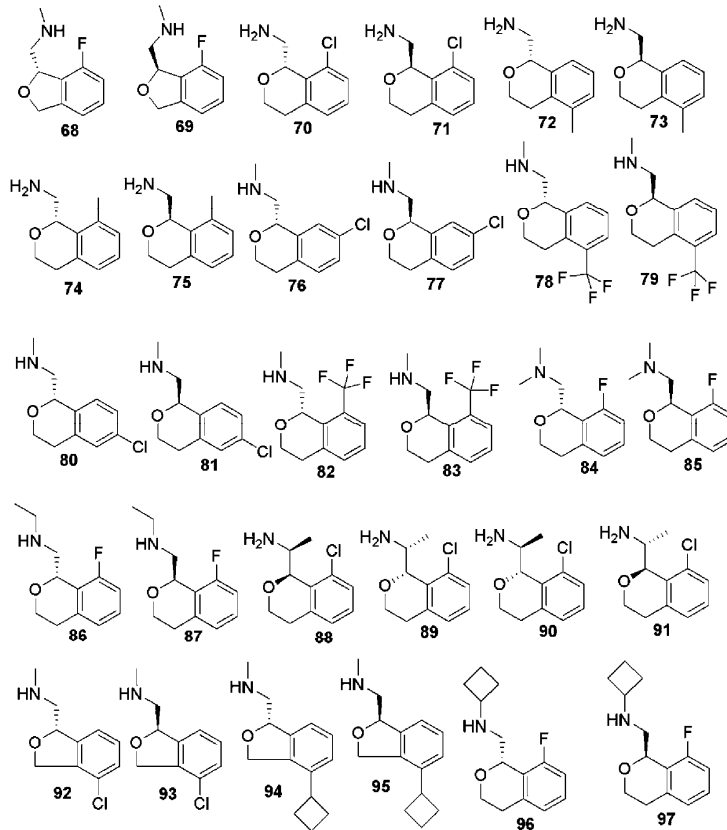
К (S)-трет-бутил (5-цианоизохроман-1-ил) метил (метил) карбамату (550 мг) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли EtOAc (3 мл) и HCl в EtOAc (3M, 0,99 мл, 2,96 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток промывали EtOAc (10 мл), получая (S)-1-((метиламино)метил)изохроман-5-карбонитрил (46) (305 мг HCl соль) в виде белого твердого остатка. MS (ESI): $m/z=203[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl соль): 7,71 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,59-7,56 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 5,16-5,15 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H), 3,96-3,90 (м, 1H), 3,67-3,65 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

К (R)-трет-бутил (5-цианоизохроман-1-ил)метил(метил)карбамату (650 мг) в DCM (2,75 мл) добавляли TFA (1,25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли EtOAc (3 мл) и HCl в EtOAc (3M, 1,31 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и концентрировали в вакууме. Остаток промывали EtOAc (10 мл), получая (R)-1-((метиламино)метил)изохроман-5-карбонитрил (47) (401 мг HCl соль) в виде белого твердого остатка. MS (ESI): $m/z=203[M+H]^+$.

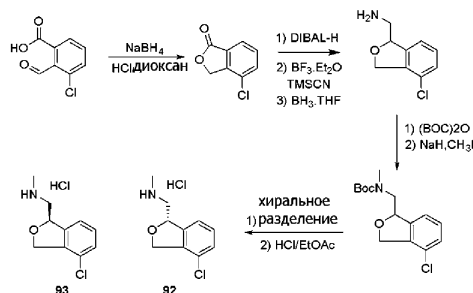
1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,71 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,59-7,56 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 5,16-5,14 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H), 3,96-3,90 (м, 1H), 3,69-3,66 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

Другие соединения, которые получали способами, описанными выше, включают следующие неограничивающие примеры:

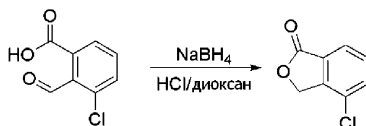


Общий способ G.

7.2 Получение (R)-1-(4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-N-метилметанамина (93) и (S)-1-(4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-N-метилметанамина (92)

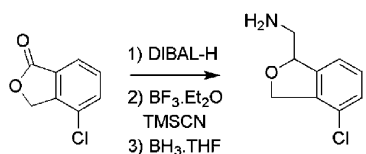


(a) 4-хлоризобензофуран-1(3H)-он



К раствору 3-хлор-2-формилбензойной кислоты (24 г, 91,0 ммоль) в метаноле (250 мл) добавляли NaBH_4 (5,14 г, 136 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха, получая 3-хлор-2-(гидроксиформил)бензойную кислоту в виде желтого масла. К маслу в THF (80 мл) добавляли хлороводород в диоксане (6N, 20 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, и затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (PE/EtOAc=5/1), получая 4-хлоризобензофуран-1(3H)-он (12 г) в виде желтого твердого остатка. MS (ESI) $m/z=169$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(b) (4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамин

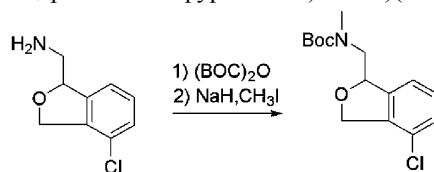


К раствору 4-хлоризобензофуран-1(3H)-она (7 г, 41,5 ммоль) в DCM (120 мл), охлажденному до -78°C , добавляли диизобутилалюмогидрид (7,66 г, 53,9 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч и добавляли воду (2,2 мл). Смесь нагревали до 0°C и добавляли 15% NaOH (2,2 мл), и затем H_2O (5,4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая 4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ол (5,00 г) в виде желтого масла.

К раствору 4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ола (5 г, 29,3 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (12,4 г, 87,9 ммоль) и триметилсиланкарбонитрил (14,4 г, 146 ммоль) при -20°C . Реакцию перемешивали при данной температуре в течение 1 ч и добавляли NaOH (60 мл, водн. 1M). Полученную в результате двухфазную систему переносили в делительную воронку. Водный слой экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-карбонитрил (5,00 г) в виде желтого масла.

К раствору 4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-карбонитрила (5 г, 27,8 ммоль) в THF (40 мл) добавляли $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (7,08 г, 83,4 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Медленно добавляли воду (50 мл), прекращая реакцию. Полученную в результате смесь экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая (4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамин (4,00 г) в виде желтого масла. MS (ESI) $m/z=184$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

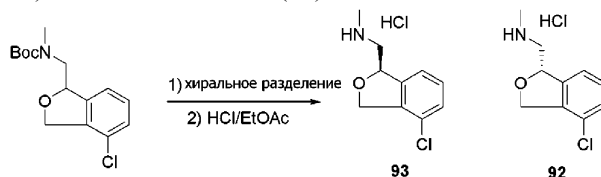
(c) трет-бутил ((4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)(метил)карбамат



К раствору (4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метанамина (8 г, 43,5 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли триэтиламин (13,1 г, 130 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (14,2 г, 65,2 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (PE/EtOAc=10/1), получая трет-бутил ((4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамат (10,0 г) в виде белого твердого остатка. MS (ESI) $m/z=184$ $[\text{M}-100+\text{H}]^+$.

К раствору трет-бутил ((4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)карбамата (900 мг, 3,17 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли гидрид натрия (152 мг, 6,34 ммоль) и йодметан (899 мг, 6,34 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли в реакционную колбу воду (100 мл) и полученную в результате двухфазную систему переносили в делительную воронку. Слои разделяли, и органическую фазу промывали EtOAc (2×50 мл) и водой (2×60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное в результате масло очищали колоночной флэш-хроматографией с изократическим элюированием EtOAc (10%) и петролейным эфиром (90%), получая трет-бутил((4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)(метил)карбамат (900 мг) в виде бесцветного масла.

(d) (R)-1-(4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-N-метилметанамина (93) и (S)-1-(4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-N-метилметанамина (92)



трет-Бутил ((4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)(метил)карбамат (рацемическая смесь, 900 мг), полученный выше, разделяли на его энантиомеры хиральной ВЭЖХ {растворитель: MeOH (0,2% аммиак); EnantioPak AD, 4,6×100 мм 5 мкм}, получая (R)-трет-бутил ((4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)(метил)карбамат (500 мг, 100% ee) в виде бесцветного масла и (S)-трет-бутил ((4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)(метил)карбамат (480 мг, 98% ee) в виде бесцветного масла.

К раствору (R)-трет-бутил ((4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)(метил)карбамата (500 мг, 1,67 ммоль) в HCl/EtOAc (10 мл) добавляли HCl/EtOAc (10 мл, 3N). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Смесь упаривали в вакууме, получая неочищенный продукт в виде белого твердого остатка, который промывали EtOAc, получая гидрохлоридную соль соединения 93 в виде белого твердого остатка (250 мг, 100% ee). MS (ESI): $m/z=198$ (M+1).

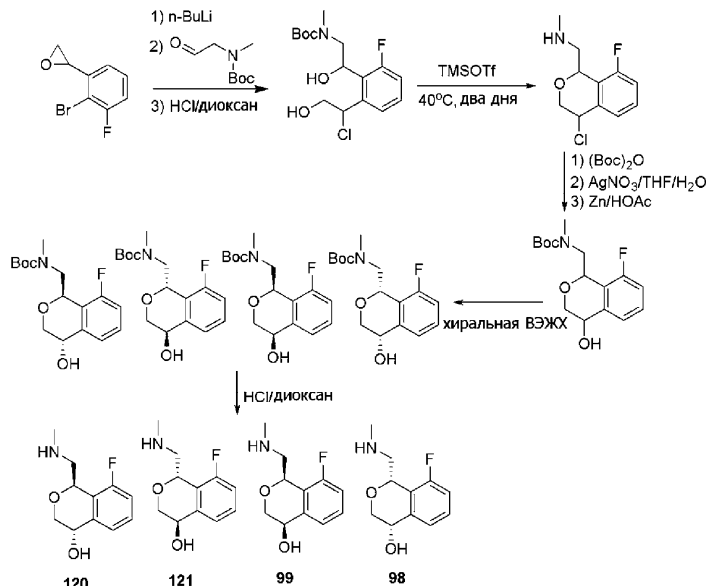
^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,41-7,39 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 1H), 5,62-5,60 (м, 1H), 5,30-5,26 (м, 1H) 5,19-5,15 (м, 1H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,79 (с, 3H).

Раствор (S)-трет-бутил ((4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)метил)(метил)карбамата (480 мг, 1,61 ммоль) в HCl/EtOAc (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения, смесь упаривали в вакууме, получая неочищенный продукт, который промывали EtOAc, получая соединение 92 в виде гидрохлоридной соли в виде белого порошка (240 мг, 99% ee). MS (ESI): $m/z=198$ (M+1).

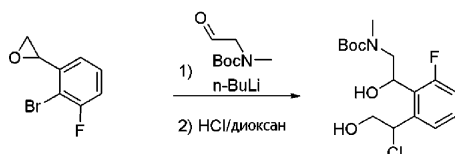
^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,41-7,40 (м, 2H), 7,34-7,33 (м, 1H), 5,62-5,60 (м, 1H), 5,29-5,25 (м, 1H) 5,18-5,15 (м, 1H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,79 (с, 3H).

Общий способ Н.

8,1 Получение (1R,4R)-8-фтор-1-((метиламино)метил)изохроман-4-ола (99) и (1S,4S)-8-фтор-1-((метиламино)метил)изохроман-4-ола (98)



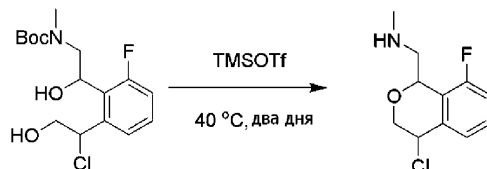
(a) трет-Бутил 2-(2-фтор-6-(оксиран-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил(метил)карбамат



К раствору 2-(2-бром-3-фторфенил)оксирана (11,7 г, 53,9 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли н-бутиллитий (2,5 М) (24 мл, 59,2 ммоль) при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 1 ч добавляли трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамат (13,9 г, 80,8 ммоль) в THF (5 мл). После перемешивания смеси при данной температуре в течение 2 ч добавляли HCl в диоксан (4М, 40 мл) и полученную в результате смесь нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Смесь фильтровали и

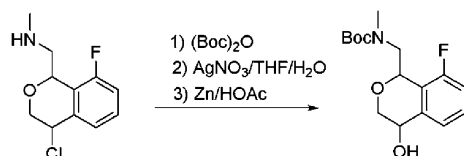
фильтрат промывали водой (2×50 мл), сушили и концентрировали. Полученное в результате масло очищали колоночной флэш-хроматографией с изократическим элюированием от петролейного эфира (100%) и EtOAc (0%) до петролейного эфира (100%) и EtOAc (45%), получая трет-бутил (2-(2-(1-хлор-2-гидроксиэтил)-6-фторфенил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (8,60 г) в виде желтого масла. MS (ESI): $m/z=248[M+H]^+$.

(b) трет-Бутил 1-(4-хлор-8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамин



К раствору трет-бутил (2-(2-(1-хлор-2-гидроксиэтил)-6-фторфенил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (0,23 г) в DCM (2 мл) добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (14,6 г, 66,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали при данной температуре в течение 2 дней. После завершения, добавляли ледяную воду, прекращая реакцию, и добавляли NaOH (20% водный) раствор, доводя pH до 10-11. Полученную в результате смесь применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) $m/z=230 [M+H]^+$

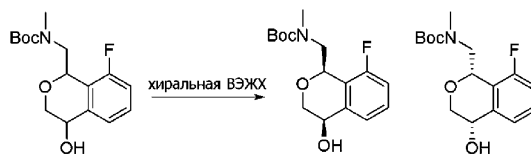
(c) трет-бутил (8-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат



К раствору 1-(4-хлор-8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина (0,143 г) в воде (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (202 мг). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения смесь экстрагировали DCM (2×50 мл), сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали препаративной ТСХ (PE:EtOAc=20:1), получая трет-бутил ((4-хлор-8-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат (130 мг). ESI: $m/z=230 [M-100+H]^+$.

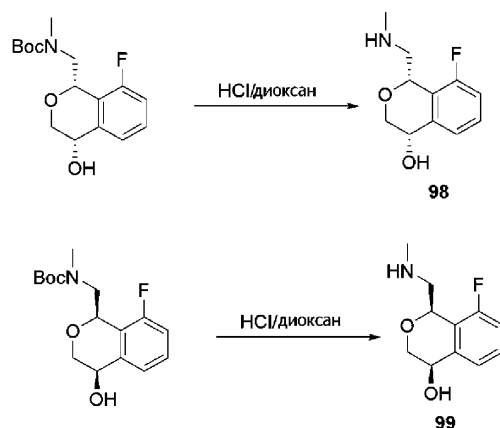
К раствору трет-бутил ((4-хлор-8-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата (130 мг) в THF/вода (1:1) (30 мл) добавляли (нитроокси)серебро (334 мг, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин и затем при 60°C в течение 6 ч. После завершения добавляли в реакционную колбу воду (100 мл) и полученную в результате двухфазную систему переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали EtOAc (2×50 мл) и водой (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное масло растворяли в HOAc (5 мл) и добавляли порошок Zn. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и добавляли в реакционную колбу воду (100 мл). Полученную в результате двухфазную систему переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали EtOAc (2×100 мл) и водой (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая масло, который очищали препаративной ВЭЖХ, получая трет-бутил (8-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат (3,6 г).

(d) (1R,4R)-трет-бутил (8-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат и (1S,4S)-трет-бутил (8-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат



Полученный в результате трет-бутил (8-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)-метил(метил)карбамат (3,6 г) очищали хиральной ВЭЖХ {MeOH (0,2% аммиак); AD-H (4,6×100×5 мкм)}, получая два энантиомера: (1R,4R)-трет-бутил (8-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат (1,53 г, 100% ee) и (1S,4S)-трет-бутил (8-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)метил(метил)карбамат (1,69 г, 97% ee) в виде бесцветного масла.

(e) (1R,4R)-8-фтор-1-((метиламино)метил)изохроман-4-ол (99) и (1S,4S)-8-фтор-1-((метиламино)метил)изохроман-4-ол (98)



К раствору (1S,4S)-трет-бутил (8-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)метил(метил)карбамата (1,69 г, 5,42 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли HCl в диоксане (4M, 15 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Растворитель удаляли и остаток растворяли в воде (50 мл), смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Водную фазу лиофилизовали, получая (1S,4S)-8-фтор-1-((метиламино)метил)изохроман-4-ол (98) в виде белого твердого остатка (1,12 г, чистота: 100%, выход: 92,5%, 98% ee). ESI: $m/z=212$ $[M+H]^+$.

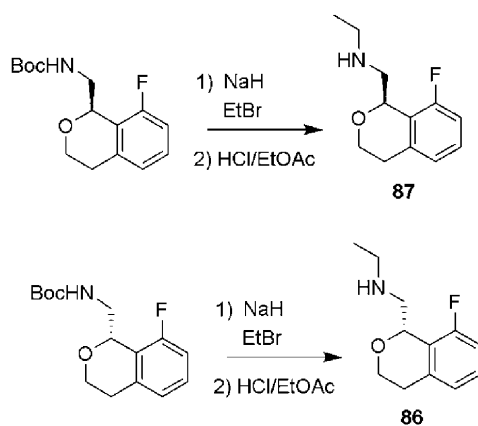
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,52 (уш с, 1H), 8,83 (уш с, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 1H), 5,34-5,31 (м, 1H), 4,54 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 2H), 2,59 (т, $J=4,8$ Гц, 3H).

К раствору (1R, 4R)-трет-бутил (8-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)метил(метил)карбамата (1,53 г, 4,91 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли HCl/диоксан (4M, 15 мл). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Растворитель удаляли, и остаток растворяли в воде (50 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Водную фазу лиофилизовали, получая (1R,4R)-8-фтор-1-((метиламино)метил)изохроман-4-ол (99) в виде белого твердого остатка (1,16 г, чистота: 100%, выход: 95,8%, 99% ee). ESI: $m/z=212$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,52 (уш с, 1H), 8,83 (уш с, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 1H), 5,34-5,31 (м, 1H), 4,54 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 2H), 2,59 (т, $J=4,8$ Гц, 3H).

Общий способ I.

9.1 Получение (R)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)этанамин (87) и (S)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)этанамин (86)



(a). (R)-N-((8-фторизохроман-1-ил) метил) этанамин (87) К раствору (R)-трет-бутил ((8-фторизохроман-1-ил) метил) карбамата (0,5 г, 1,77 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaH (60%) (212 мг, 5,31 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч добавляли бромэтан (385 мг, 3,54 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения, добавляли EtOAc (50 мл), и затем смесь промывали соляным раствором (5×100 мл), сушили и концентрировали. Полученное в результате масло очищали колоночной флэш-хроматографией с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (92%)/EtOAc (8%), получая бесцветное масло, которое растворяли в EtOAc (20 мл). К раствору добавляли HCl в EtOAc (3M, 6 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, и растворитель удаляли. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), и затем фильтровали и сушили. Собирали (R)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)этанамин (326 мг, выход: 82,9%) в виде белого твердого остатка. (ESI) m/z : 210 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,35-7,29 (дд, $J=8,0, 14,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04 (т,

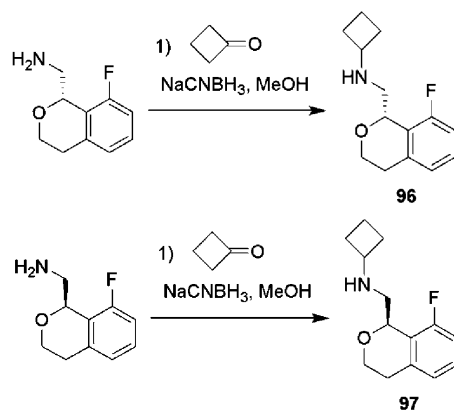
$J=9,4$ Гц, 1H), 5,29 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,21-4,15 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,58-3,54 (дд, $J=2,0, 13,2$ Гц, 1H), 3,41-3,36 (дд, $J=10,0, 12,8$ Гц, 1H), 3,21-3,16 (м, 2H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 1H), 1,39 (м, 3H).

(b) (S)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)этанамин (86) (S)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)этанамин (86) получали аналогично (R)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)этанамину (87), исходя из (S)-трет-бутил ((8-фторизохроман-1-ил)метил)карбамата. (ESI) m/z : 210 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,35-7,29 (дд, $J=8,0, 14,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 5,29 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,21-4,15 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,58-3,54 (дд, $J=2,0, 13,2$ Гц, 1H), 3,41-3,36 (дд, $J=10,0, 12,8$ Гц, 1H), 3,21-3,16 (м, 2H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 1H), 1,39 (м, 3H).

Общий способ J.

10.2 Получение (S)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)циклобутанамина (96) и (S)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)этанамина (97)



(a) (S)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)циклобутанамин (96)

К раствору (S)-((8-фторизохроман-1-ил)метил)этанамин (0,8 г, 4,41 ммоль) и циклобутанона (401 мг, 5,73 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (554 мг, 8,82 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения, растворитель удаляли, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (0,01% водная TFA), получая (S)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)циклобутанамин в виде желтого масла (202 мг). (ESI) m/z : 236 $[M+H]^+$.

К раствору (S)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)циклобутанамина (0,202 г) в EtOAc (10 мл) добавляли HCl в EtOAc (3 M, 0,4 мл) при 0°C. Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Растворитель удаляли и остаток промывали EtOAc и PE, фильтровали и сушили, получая гидрохлоридную соль (S)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)циклобутанамина (154 мг) в виде белого твердого остатка. (ESI) m/z : 236 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,35-7,29 (м, 1H), 7,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04-6,99 (дд, $J=8,8, 10,4$ Гц, 1H), 5,25-5,22 (м, 1H), 4,20-4,14 (м, 1H), 3,91-3,82 (м, 2H), 3,44-3,40 (м, 1H), 3,31-3,25 (дд, $J=10,0, 13,2$ Гц, 1H), 3,00-2,93 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,42-2,21 (м, 4H), 1,99-1,90 (м, 2H).

(b) (R)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)циклобутанамин (97)

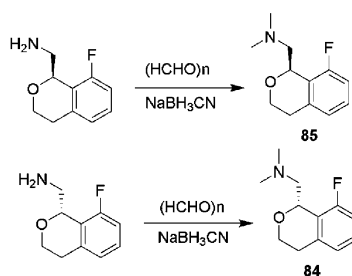
(R)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)циклобутанамин получали аналогично (S)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)циклобутанамину, исходя из (R)-N-((8-фторизохроман-1-ил)метил)циклобутанамина.

(ESI) m/z : 236 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,35-7,29 (м, 1H), 7,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04-6,99 (дд, $J=8,8, 10,4$ Гц, 1H), 5,25-5,22 (м, 1H), 4,20-4,14 (м, 1H), 3,91-3,82 (м, 2H), 3,44-3,40 (м, 1H), 3,31-3,25 (дд, $J=10,0, 13,2$ Гц, 1H), 3,00-2,93 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,42-2,21 (м, 4H), 1,99-1,90 (м, 2H).

Общий способ K.

11.1 Получение (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N,N-диметилметанамина (85) и (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N,N-диметилметанамина (84)



(a) (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N,N-диметилметанамин (85)

К раствору (R)-((8-фторизохроман-1-ил)метил)этанамин (0,8 г, 4,41 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли

параформальдегид (396 мг, 13,2 ммоль) и цианоборгидрид натрия (554 мг, 8,82 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (0,01% водн. TFA), получая (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N,N-диметилметанамин в виде желтого масла (402 мг), который растворяли в EtOAc (15 мл). К раствору добавляли HCl в EtOAc (3M, 1 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток промывали EtOAc, фильтровали и сушили, получая гидрохлоридную соль (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N,N-диметилметанамина в виде белого твердого остатка. (ESI) m/z: 210 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,35-7,30 (дд, J=8,0, 14,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,05 (т, J=9,6 Гц, 1H), 5,44 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,98 (м, 4H), 2,90-2,84 (м, 1H).

(b). (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N,N-диметилметанамин (84)

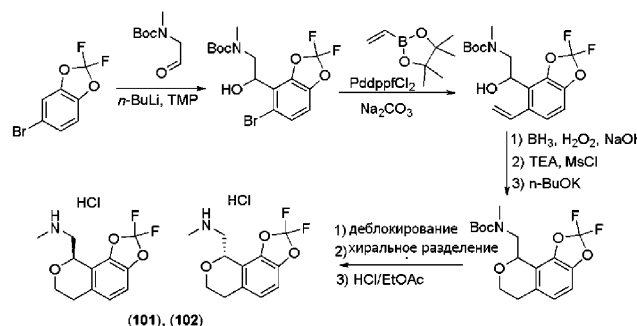
(S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-NN-диметилметанамин

(84) получали аналогично (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N,N-диметилметанамину (85), исходя из (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N,N-диметилметанамина. (ESI) m/z=210 [M+H]⁺.

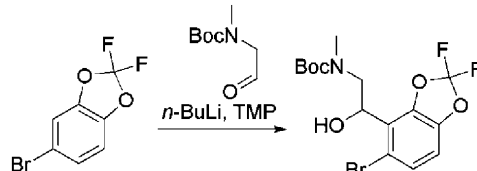
¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,35-7,30 (дд, J=8,0, 14,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,05 (т, J=9,6 Гц, 1H), 5,44 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,98 (м, 4H), 2,90-2,84 (м, 1H).

Общий способ L.

12.1 Получение (R)-1-(2,2-дифтор-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксо[4,5-b]изохромен-9-ил)-N-метилметанамина (101) и (S)-1-(2,2-дифтор-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)-N-метилметанамина (102), неизвестный порядок

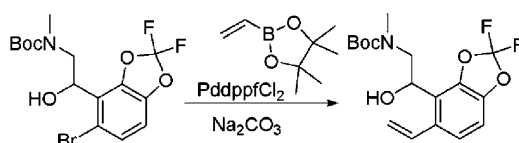


(a) трет-бутил (2-(5-бром-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамат



К раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (TMP) (2,90 г, 20,6 ммоль) в THF (30 мл) добавляли н-бутиллитий (1,31 г, 20,6 ммоль) при -78°C. Затем данную смесь добавляли к раствору 5-бром-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксола (4,9 г, 20,6 ммоль) в THF (30 мл), с последующим добавлением трет-бутил (2-оксоэтил)карбамата (3,27 г, 20,6 ммоль). Реакцию перемешивали при -78°C до завершения реакции (~3 ч). Добавляли насыщенный водный NH₄Cl, и полученную в результате двухфазную систему промывали насыщенным водным NaCl, затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное в результате масло очищали колоночной флэш-хроматографией (гексан/EtOAc 90/10-60/40), получая трет-бутил (2-(5-бром-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (4,46 г, 10,8 ммоль) в виде бесцветного масла.

(b) трет-бутил (2-(2,2-дифтор-5-винилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамат

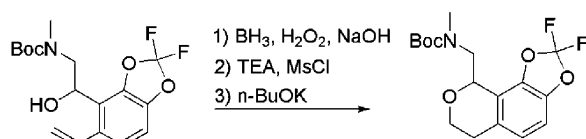


К раствору трет-бутил (2-(5-бром-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамата

(4,8 г, 11,7 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) добавляли Na₂CO₃ (3,72 г, 35,1 ммоль) и 3,3,4,4-тетраметил-1-винилборолан (5,26 г, 35,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали до завершения реакции (~16 ч). Добавляли EtOAc и полученную в результате смесь промывали насыщенным водным NaCl. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильт-

ровали и концентрировали. Очистка колоночной флэш-хроматографией (гексан/ЕtОAc 95/5-70/30) давала трет-бутил(2-(2,2-дифтор-5-винилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (3,04 г, 8,50 ммоль) в виде желтого твердого остатка.

(с) трет-бутил ((2,2-дифтор-6,9-дигидро-7Н-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамат



К раствору трет-бутил (2-(2,2-дифтор-5-винилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамата

(2,0 г, 5,59 ммоль) в THF (15 мл) добавляли боран (77,3 мг, 5,59 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли гидроксид натрия (22,3 мг, 559 мкмоль, в 10 мл воды) и периодксид водорода (568 мг, 16,7 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем добавляли EtOAc (250 мл), затем реакционную смесь промывали насыщенным водным NaCl. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученную в результате суспензию очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc 95/5-70/30), получая трет-бутил (2-(2,2-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (1,04 г, 2,78 ммоль) в виде желтого твердого остатка.

К раствору трет-бутил (2-(2,2-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (1,0 г, 2,66 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (334 мг, 2,92 ммоль) и TEA (806 мг, 7,98 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды до завершения реакции (~16 ч), затем реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (гексан/EtOAc 95/5-70/30), получая 2-(4-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидроксиэтил)-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этилметансульфонат (960 мг, 2,11 ммоль) в виде желтого твердого остатка.

К раствору 2-(4-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-гидроксиэтил)-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этилметансульфоната (900 мг, 1,98 ммоль) в THF (5 мл) добавляли бутан-1-олят калия (444 мг, 3,96 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды до завершения реакции (~3 ч), затем добавляли EtOAc (200 мл) и реакционную смесь промывали насыщенным водным NaCl. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате твердый остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (гексан/EtOAc 90/10-80/20), получая трет-бутил ((2,2-дифтор-7,9-дигидро-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамат (624 мг, 1,74 ммоль) в виде бесцветного масла.

(d) Деблокирование, хиральное разделение и получение соли



(101), (102)

Раствор трет-бутил (2,2-дифтор-7,9-дигидро-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]изохромен-9-ил)метил(метил)карбамата (650 мг, 2,88 ммоль) в 3 М HCl/EtOAc (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме, получая неочищенный остаток, промывали EtOAc (15 мл), сушили в вакууме, получая требуемый продукт (468 мг, выход: 100%). MS (ESI): *m/z* 257 [M+H]⁺.

1-(2,2-дифтор-7,9-дигидро-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]изохромен-9-ил)-N-метилметанамин (468 мг) разделяли на (R)-1-(2,2-дифтор-7,9-дигидро-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]изохромен-9-ил)-N-метилметанамин и (S)-1-(2,2-дифтор-7,9-дигидро-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]изохромен-9-ил)-N-метилметанамин, применяя колонку: AY-H (250×4,6 мм, 5 мкм) подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=90:10; температура: 40°C. Вводимый объем: 15 мкл.

Хиральная ВЭЖХ для определения ee: колонка AY-H (150×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=90:10; темп=40°C; скорость потока=1,0 мл/мин.

Гидрохлоридная соль соединения 101: время удерживания=7,21 мин; энантиочистота: 100% ee. MS (ESI): *m/z* 258 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) : δ 7,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,84 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H).

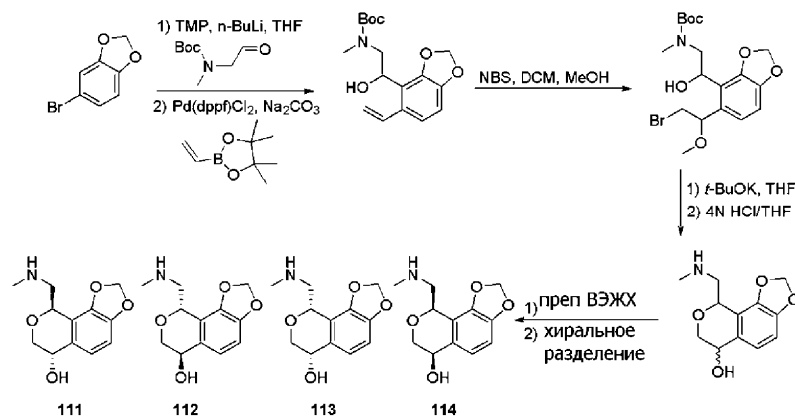
Гидрохлоридная соль соединения 102: время удерживания=4,997 мин; энантиочистота: 100% ee. MS

(ESI): m/z 258 $[M+H]^+$.

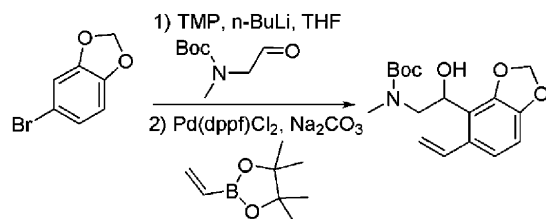
1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,17 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,24 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,84 (т, $J=3,6$ Гц, 1H), 2,81 (с, 3H).

Общий способ М.

13.1 Получение (6S,9R)-9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-6-ола (111), (6R,9S)-9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-6-ола (112), (6S,9S)-9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-6-ола (113) и (6R,9R)-9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-6-ола (114).



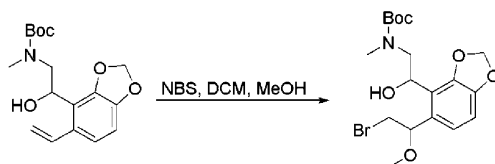
(а) трет-бутил (2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-винилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)(метил)карбамат



К раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (TMP) (4,60 г, 32,6 ммоль) в THF (50 мл) добавляли по каплям n -BuLi (2,5 N) (1,92 г, 30,1 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч добавляли раствор 5-бромбензо[d][1,3]диоксола (5,06 г, 25,1 ммоль) в THF (10 мл) и перемешивали при данной температуре в течение следующих 2 ч, затем добавляли раствор трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамата (5,21 г, 30,1 ммоль) в THF (10 мл). Смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc, сушили и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc 10:1) давала трет-бутил (2-(5-бромбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамат. MS (ESI) m/z : 300 $[M-56-17]^+$, чистота: 78%, 214 нм; получали 8,0 г желтого масла, выход: 66,4%.

К раствору трет-бутил (2-(5-бромбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил) (метил)карбамата (800 мг, 2,13 ммоль) в диоксан/вода=4/1 (10 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (589 мг, 3,83 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (155 мг, 213 мкмоль) и Na₂CO₃ (563 мг, 5,32 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 105°C при перемешивании в течение ночи. Смесь упаривали в вакууме, получая остаток, разбавляли в воде, экстрагировали DCM, сушили и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=5:1) давала трет-бутил 2-гидрокси-2-(5-винилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)этил(метил)карбамат (500 мг, выход: 67%; чистота: 92%) в виде светло-желтого масла. MS (ESI): m/z 248 $[M-56-17]^+$.

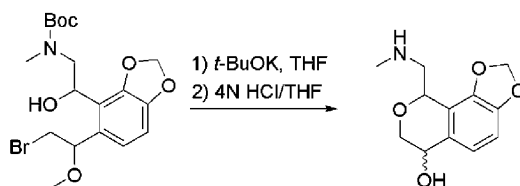
(б) трет-бутил-2-(5-(2-бром-1-метоксиэтил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил(метил)карбамат



К раствору трет-бутил (2-гидрокси-2-(5-винилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)(метил)карбамата (1,8 г, 5,6 ммоль) в MeCN/MeOH=1:1 (20 мл) добавляли NBS (1,09 г, 6,16 ммоль) при 0°C . Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили водой, упаривали в вакууме, получая остаток, экстрагировали DCM, сушили и концентрировали при пониженном давлении, полу-

чая трет-бутил 2-(5-(2-бром-1-метоксиэтил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил(метил)карбамат (1,2 г, выход: 42%, чистота: 86%) в виде желтого масла. MS (ESI): m/z 300, 302 [M-31-100]⁺.

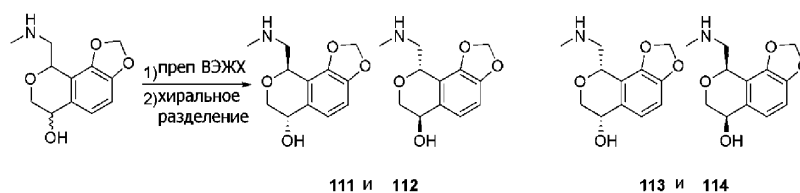
(с) 9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-6-ол



К раствору трет-бутил (2-(5-(2-бром-1-метоксиэтил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-гидроксиэтил(метил)карбамата (1,2 г, 2,77 ммоль) в THF (15 мл) добавляли трет-БуОК (620 мг, 5,54 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили водой, упаривали в вакууме, получая остаток, экстрагировали DCM, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc 3:1) давала трет-бутил (6-метокси-7,9-дигидро-6Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-9-ил)метил(метил)карбамат (600 мг; выход: 53%; чистота: 86%) в виде желтого твердого остатка. MS (ESI): m/z 374 [M+Na]⁺.

К раствору трет-бутил ((6-метокси-7,9-дигидро-6Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-9-ил)метил(метил)карбамата (540 мг, 1,53 ммоль) в THF (6 мл) добавляли HCl (6,0 N водн., 2,55 мл, 15,3 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, затем фильтрат подщелачивали 2 N водн. NaOH, экстрагировали DCM/MeOH, сушили и концентрировали в вакууме, получая неочищенный 9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-6-ол в виде светло-коричневого масла (500 мг; выход: 69%; чистота: 50%). MS (ESI): m/z 238 [M+H]⁺.

(d) транс-изомеры (6S,9R)-9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-6-ол и (6R,9S)-9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-6-ол (111 и 112) цис-изомеры (6S,9S)-9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-6-ол и (6R,9R)-9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7Н-[1,3]диоксо[4,5-*h*]изохромен-6-ол (113 и 114).



Смесь четырех изомеров разделяли на рацемические смеси цис и транс изомеров препаративной ВЭЖХ в 0,01% водн. NH₄HCO₃. Смесь отдельно лиофилизировали досуха. MS (ESI): m/z 238 [M+H]⁺. P1, чистота: 98%, 214 нм; получали 75 мг белого твердого остатка, выход: 14,7%. P2, чистота: 93%, 214 нм; получали 140 мг белого твердого остатка, Выход: 26%.

Рацемическую смесь транс-изомеров (111 и 112) очищали хиральным разделением, применяя прибор: Gilson-281, колонка: OZ 20×250, 10 мкм, подвижная фаза: *n*-Hex(0,1%DEA):EtOH(0,1%DEA)=8:2 и продолжительность цикла на одно введение: 10 мин, получая два изомера. Смесь отдельно упаривали в вакууме, получая требуемые продукты. MS (ESI): m/z 238 [M+H]⁺.

Пик 1 транс-изомера соединения 111: время удерживания 8,70 мин. чистота: 99%, ee%: 99%, получали 90 мг белого твердого остатка, выход: 30%.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,02 (т, J=3,6 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,15 (дд, J=2,0/1,6 Гц, 1H), 3,77 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,16-3,05 (м, 2H), 2,75 (уш с, 2H), 2,37 (с, 3H).

Пик 2 транс-изомера соединения 112: время удерживания 11,03 мин, чистота: 100%, ee%: 100%, получали 70 мг белого твердого остатка, Выход: 23%.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,04 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,95 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,02 (т, J=3,2 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,15 (дд, J=2,0/1,6 Гц, 1H), 3,78 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,16-3,05 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,21 (уш с, 2H).

Рацемическую смесь цис-изомеров (113 и 114) очищали хиральным разделением, применяя прибор: Gilson-281, колонка: OZ 20×250, 10 мкм, подвижная фаза: *n*-гексан (0,1%DEA):EtOH (0,1%DEA)=8:2 и продолжительность цикла на одно введение: 10 мин, получая два изомера. Смесь отдельно упаривали в вакууме, получая требуемые продукты. MS (ESI): m/z 238 [M+H]⁺.

Пик 1 цис-изомера 1 соединения 113: время удерживания: 15,52 мин. Чистота: 100%, ee%: 100%, получали 320 мг белого твердого остатка, Выход: 67%.

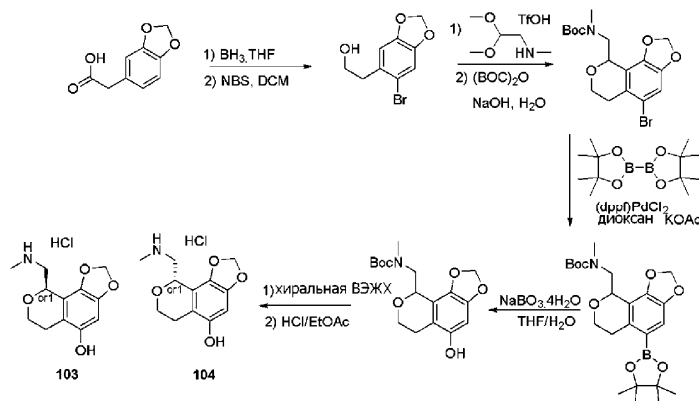
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,92 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,02 (дд, J=3,2, 8,8 Гц, 1H), 4,54 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=3,2, 11,6 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=4,4, 12,0 Гц, 1H), 3,01-2,91 (м, 2H), 2,5 (с, 3H), 2,13 (уш с, 2H).

Пик 2 цис-изомера соединения 114: время удерживания: 21,12 мин, чистота: 100%, ес%: 100%, получили 340 мг белого твердого остатка, выход: 71%.

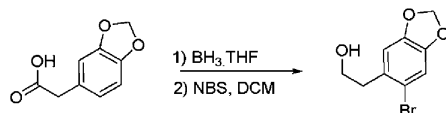
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 6,99 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,02 (дд, $J=3,2, 8,8$ Гц, 1H), 4,54 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,09 (дд, $J=3,2, 11,6$ Гц, 1H), 3,77 (дд, $J=4,4, 12,0$ Гц, 1H), 3,01-2,91 (м, 2H), 2,5 (с, 3H), 2,13 (уш с, 2H).

Общий способ N.

14,1 Получение (R)-9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксол[4,5-h]изохромен-5-ола (103) и (S)-9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксол[4,5-h]изохромен-5-ола (104)



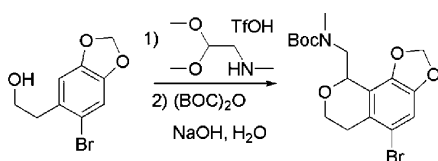
(а) 2-(6-бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-ол



Раствор 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил) уксусной кислоты (20 г, 111 ммоль) в BH_3/THF (166 мл, 1,0 М, 166 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды до завершения реакции (~4 ч). Затем смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc , сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc 20:1-10:1), получая 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этанол (16,5 г, выход=89,6%) в виде бесцветного масла. MS (ESI): m/z 149 $[\text{M}-18+1]^+$.

К раствору 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этанола (16,5 г, 99,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли NBS (19,2 г, 109 ммоль) и реакцию перемешивали при температуре окружающей среды до завершения (~4 ч). Затем смесь промывали NaHSO_3 раствором, соляным раствором и сушили. Неочищенный продукт применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. 21 г (выход: 100%). MS (ESI): m/z 227, 229 $[\text{M}-18+1]^+$.

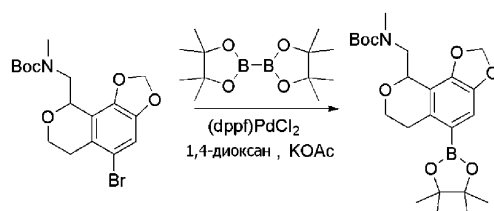
(б) трет-бутил ((5-бром-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксол[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамат



К раствору 2-(6-бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этанола (8 г, 32,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли 2,2-диметокси-N-метилэтанамин (7,76 г, 65,2 ммоль) и трифторметансульфоокислоту (14,6 г, 97,8 ммоль) при 0°C . Затем реакцию перемешивали при температуре окружающей среды до завершения (~16 ч). Смесь применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

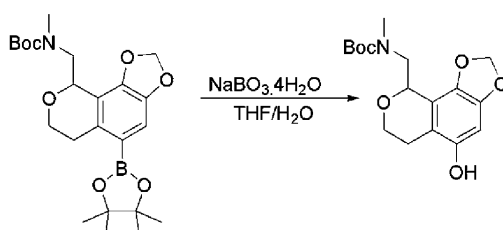
К раствору 1-(5-бром-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксол[4,5-h]изохромен-9-ил)-N-метилметанамина (2 г, 6,66 ммоль) в H_2O (50 мл) добавляли NaOH (2,12 г, 53,2 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,74 г, 7,99 ммоль) при 0°C . Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды до завершения (~16 ч). Добавляли EtOAc (100 мл) и реакцию промывали насыщенным водным NH_4Cl , затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя петролейный эфир: EtOAc 5:1, получая заявленное в заголовке соединение. MS (ESI): m/z 300, 302 $[\text{M}-100+H]^+$.

(с) трет-бутил метил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксол[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)карбамат



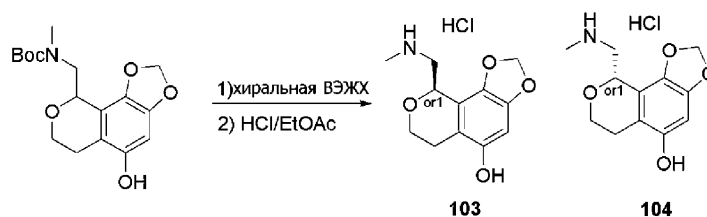
К раствору трет-бутил ((5-бром-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамата (12 г, 29,9 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) добавляли 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (7,59 г, 29,9 ммоль), KOAc (5,86 г, 59,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,08 г, 1,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°C до завершения (~16 ч). Затем реакционную смесь концентрировали, затем добавляли воду и EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя петролейным эфиром:EtOAc 20:1, получая трет-бутил метил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)карбамат, 10,0 г, выход=75,1%. MS (ESI): m/z 348 [M+H]⁺.

(d) трет-бутил ((5-гидрокси-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамат



К раствору трет-бутил метил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)карбамата (8,0 г, 17,8 ммоль) в THF/H₂O (100 мл/ 40 мл) добавляли NaBO₃·4H₂O (8,22 г, 53,4 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды до завершения (~3 ч). Реакцию концентрировали, затем добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли, и водную фазу промывали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc 5:1), получая трет-бутил((5-гидрокси-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамат в виде белого твердого остатка (3,4 г, выход: 57%). MS (ESI): m/z 338 [M+H]⁺.

(e) (R)-9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-5-ол (103) и (S)-9-((метиламино)метил)-6,9-дигидро-7H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-5-ол (104)



Трет-бутил((5-гидрокси-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамат (1,5 г, 4,44 ммоль) разделяли на его энантимеры (R)-трет-бутил ((5-гидрокси-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамат и (S)-трет-бутил ((5-гидрокси-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамат Gilson-281, применяя AY 20×250, 10 мкм и подвижную фазу гексан(0,1%DEA):EtOH(0,1%DEA)=95:5. Скорость потока=50 мл/мин. (R)-трет-бутил ((5-гидрокси-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамат (0,6 г, выход=40,2%) получали в виде белого твердого остатка, и (S)-трет-бутил ((5-гидрокси-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамат (0,6 г, выход =40,2%) получали в виде белого твердого остатка.

К раствору (R)-трет-бутил ((5-гидрокси-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамата (0,32 г, 948 мкмоль) в EtOAc (10 мл) добавляли HCl/EtOAc (1,5 мл, 3,0 M, 4,73 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Фильтрование давало гидрохлоридную соль соединения 103 в виде белого твердого остатка (0,18 г, выход: 78,5%). Хиральная ВЭЖХ: колонка AY-H (250×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=80:20; темп=40°C; скорость потока=1,0 мл/мин; время удерживания=5,39 мин; энантиочистота: 100% ee. MS (ESI) : m/z 238 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 6,4 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,07-5,04 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,68 (т, 2H).

К раствору (S)-трет-бутил ((5-гидрокси-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)метил)(метил)карбамата (0,35 г, 1,03 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли HCl/EtOAc (1,7 мл, 3,0 М, 5,15 ммоль). Реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Фильтрование давало гидрохлоридную соль соединения 104 в виде белого твердого остатка (0,19 г; выход: 76,2%). Хиральная ВЭЖХ: колонка АУ-Н (250×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA) :EtOH (0,1% DEA)=80:20; Темп=40°C; скорость потока=1,0 мл/мин; время удерживания=6,05 мин; энантиочистота: 100% ee. MS (ESI) : m/z 238 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 6,4 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,07-5,04 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,68 (т, 2H).

Пример 115.

Биологические анализы

Нейрофармакологический анализ (SmartCube™)

Для того чтобы продемонстрировать применимость соединений настоящего изобретения для лечения неврологических и психиатрических заболеваний и расстройств, примерные соединения оценивали, применяя нейрофармакологический скрининг, описанный в S.L. Roberds et al., *Front. Neurosci.* 2011 Sep 9; 5:103 (doi: 10.3389/fnins.2011.00103) ("Roberds"). Как сообщается в Roberds, поскольку психиатрические заболевания обычно являются результатом расстройств межклеточной коммуникации, схемы, интактные системы являются пригодными для обнаружения улучшений конечных показателей, связанных с заболеванием. Данные конечные показатели обычно являются поведенческими по природе, часто требующими наблюдения и интерпретации людьми. Для облегчения испытания большого количества соединений на поведенческие эффекты, релевантные для психиатрического заболевания, PsychoGenics, Inc. (Tarrytown, NY, "PGI") разработала SmartCube™, автоматическую систему, в которой поведение обработанных соединений мышью регистрируется цифровым видео и анализируется компьютерными алгоритмами. (D. Brunner et al., *Drug Discov. Today* 2002, 7:S107-S112). PGI аналитические системы применяют данные из SmartCube™ для сравнения поведенческого признака испытуемого соединения с базой данных поведенческих признаков, полученных, применяя большой набор различных эталонных соединений (Состав базы данных, а также валидация способа дополнительно описаны в Roberds). Таким образом, нейрофармакологические эффекты испытуемого соединения можно предсказать схожестью с основными классами соединений, такими как антипсихотические средства, анксиолитики и антидепрессанты.

SmartCube™ система дает характеристику активности, указывающую вероятность того, что активность испытуемого соединения при вводимой дозе соответствует указанному классу нейрофармакологических агентов. (смотри, например, Roberds, фиг. 2 и 3). Испытуемое соединение одновременно сравнивают относительно множества классов агентов; таким образом, отдельную вероятность генерируют для каждого измеренного поведенческого эффекта (например, анксиолитическая активность, анальгетическая активность и т.д.). В таблице ниже, данные вероятности представлены для каждого измеренного поведенческого эффекта следующим способом:

LOQ ≤	+	< 5%
5% ≤	++	< 25%
25% ≤	+++	< 50%
50% ≤	++++	

где LOQ представляет собой предел количественного определения.

Соединения настоящего изобретения растворяли в смеси Pharmasolve™ (N метил-2-пирролидон), полиэтиленгликоль и пропиленгликоль, и вводили внутривенно за 15 мин до поведенческого теста. Для каждого соединения, инъекции вводили при 3 различных дозах. Для каждого измеряемого поведенческого эффекта, приводят результаты для самой эффективной дозы (доз). В таблице ниже DP: антидепрессант; AX: анксиолитик; SD: седативное снотворное средство; PS: антипсихотическое средство; MS: нормотимик; AD: ADHD; CE: усилитель когнитивных функций; AG: анальгетическое средство; UN: неохарактеризованная активность на ЦНС.

Активность многих из соединений в таблице также определяли в SmartCube™ системе. Испытуемые соединения стандартно исследовали при уровнях доз 0,3, 1, 3 10 и 30 мг на кг (мг/кг), хотя диапазон доз увеличивали или уменьшали при необходимости получить полную кривую зависимости эффекта от дозы. Минимальная эффективная доза (MED) соединения представляет собой меру эффективности соединений. MED определяют как доза (в мг/кг), имеющая 50% или более суммарной активности в SmartCube. Эффективности соединений показаны в таблице ниже, причем величины активности в мг/кг сгруппированы следующим способом:

MED		BIN									
диапазон мг/кг											
≤3 мг/кг		A									
>3-10 мг/кг		B									
>10-≤30 мг/кг		C									
>30 мг/кг		D									
пр	D	A	S	P	M	A	C	A	U	акт	
им	P	X	D	S	S	D	E	G	N	ивн	
ер										ост	
										ь	
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A	
	+	+	+	+							
	+										
	+										

2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+		+	+		+	+	+	
	+								+	
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
	+	+				+		+		
	+									
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+							+		
	+									
	+									
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
		+						+		
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
		+		+	+				+	
									+	
									+	
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+		+	+	+	+	+	+	
		+						+		
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+		+			+	+	+	
									+	
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+	+	+	+			+	+	
	+								+	
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
	+	+		+			+		+	
									+	

044010

11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+					+				
	+									
	+									
12	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+		+	+				+	+	
	+									
	+									
13	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
	+	+	+					+	+	
									+	
14	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+	+	+		+	+	+	
	+								+	
	+									
15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+	+	+		+	+	+	
				+					+	
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
	+	+	+	+				+		
				+						
17	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+		+			+	+	+	
				+			+			
18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
	+	+					+	+	+	
19	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+		+	+		+	+	+	

044010

20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+	+			+		+	
				+					+	
				+					+	
21	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+	+	+			+	+	+	
								+	+	
22	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+	+	+		+	+		
	+			+						
23	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+	+	+			+	+		
				+						
24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+	+			+	+	+	
				+					+	
25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+		+	+			+	+		
	+									
26	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+	+			+	+	+	
	+								+	
	+								+	
27	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
	+	+					+	+	+	
									+	
28	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+	+			+	+	+	
				+					+	

044010

29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+					+	+	+	
	+									
	+									
30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+	+	+			+	+	+	
									+	
31	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+					+	+		
	+									
	+									
32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
	+	+		+			+			
33	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+				+	+	+	
	+								+	
	+									
34	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+		+	+		+	+	+	
				+					+	
35	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+	+		+	+	+	+	
	+								+	
	+								+	
36	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
		+		+			+		+	
									+	
									+	
37	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+			+			+	+	+	
									+	
									+	

044010

38	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
		+	+	+				+	+	
									+	
39	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
		+	+				+	+	+	
									+	
		+								
									+	
40	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
		+	+	+					+	
									+	
			+							
41	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
		+	+	+				+	+	
									+	
				+					+	
									+	
42	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
							+	+	+	
		+								
								+		
43	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
			+				+	+	+	
				+					+	
									+	
44	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
			+				+	+	+	
				+					+	
									+	
45	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
			+				+	+	+	
				+					+	
									+	
46	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
		+	+	+			+		+	
									+	
									+	

044010

47	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+	+	+					+	
	+									
	+									
48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
		+		+			+	+	+	
									+	
									+	
49	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+		+			+	+	+	
		+							+	
		+								
50	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
		+						+	+	
									+	
									+	
51	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
		+		+			+	+	+	
		+							+	
52	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+	+	+			+	+	+	
								+	+	
									+	
53	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+				+	+	+		
	+									
	+									
54	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
		+	+	+			+		+	
									+	
									+	

044010

55	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
	+	+						+	+	
									+	
									+	
56	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A-B
		+	+	+			+	+	+	
									+	
									+	
57	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
		+					+	+	+	
									+	
60	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+	+	+					+	
			+						+	
			+							
61	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
		+		+					+	
				+					+	
				+						
62	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
		+						+	+	
		+								
		+								
63	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A-B
	+	+	+			+			+	
	+								+	
	+								+	
64	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A-B
		+	+	+			+	+	+	
		+							+	
		+							+	

044010

65	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A-B
	+	+	+	+				+	+	
									+	
									+	
66	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A-B
	+	+								
	+									
	+									
67	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A-B
	+	+		+						
	+									
	+									
93	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+			+	+	+	+	
		+				+			+	
									+	
92	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
	+	+	+				+	+	+	
									+	
74	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
		+	+						+	
									+	
75	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+		+			+	+	+	
									+	
									+	
71	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
		+		+			+	+	+	
									+	
									+	

044010

70	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+	+	+			+	+	+	
				+					+	
88	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+	+	+			+	+	+	
89	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+		+			+	+	+	
							+		+	
									+	
79	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+		+			+				
	+									
	+									
78	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
	+	+						+	+	
									+	
									+	
98	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
99	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
		+	+	+					+	
									+	
86	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
	+	+	+	+		+	+			
			+							
87	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+		+				+	+	
									+	
									+	
90	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+	+			+	+	+	
			+						+	

044010

91	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
				+				+	+		
									+		
									+		
96	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
			+								
			+								
97	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+		+		+			+		
	+								+		
85	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+	+			+		+		
		+							+		
84	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+	+	+			+	+	+		
									+		
									+		
69	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+		+	+	+		+	+		
								+	+		
									+		
68	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
	+	+	+	+			+	+	+		
			+								
81	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
	+	+				+			+		
	+										
	+										
80	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
	+	+		+			+				
				+							
				+							

044010

72	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
		+	+							+	
										+	
73	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
		+	+	+				+		+	
										+	
		+								+	
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
1			+		+			+	+		
										+	
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
2		+	+						+	+	
										+	
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
3											
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
4		+	+	+				+		+	
		+	+								
		+									
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A
5		+	+	+	+						
				+							
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
6		+	+	+	+			+			
								+			
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
7		+	+	+	+					+	
										+	

10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
8		+			+					+	
										+	
										+	
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
9		+	+	+						+	
					+						
					+						
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
0		+	+	+				+			
					+						
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
1		+	+		+						
		+									
		+									
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
2		+	+								
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
3			+								
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
4			+		+					+	
										+	

Пример 116. Дополнительные испытания на грызунах

Способы теста на принудительное плавание

Тест на принудительное плавание (FST) представляет собой показатель активности, подобной антидепрессантам, испытуемого соединения. Мужским особям Balb/cJ мышей (26-31 г) обеспечивали 30-минутную предобработку средой (стерильной водой), контролем, сартролином или испытуемым соединением. FST состоит из одной 6-минутной сессии принудительного плавания в отдельных непрозрачных цилиндрах, содержащих воду при температуре $23 \pm 2^\circ\text{C}$. Мышь будет плавать до "отказа плыть" и неподвижности, продолжительность времени, проведенная неподвижно, записывалась в течение 6-минутного испытания. Соединение с активностью, подобной антидепрессантам, будет снижать продолжительность времени, которую мышь проводит неподвижно в течение 6-минутного испытания. Данные анализировали дисперсионным анализом (ANOVA), с последующим апостериорными сравнениями с критериями Фишера, при необходимости. Данные показаны на фиг. 1a и 1b.

Гиперлокомция, вызванная фенциклидином (PCP) Анализ на гиперлокомцию, вызванную PCP, представляет собой показатель активности, сходной с антипсихотическим средствами. Мужским особям C57B1/6J мышей (20-26 г) вводили среду или испытуемое соединение и помещали в удерживающие клетки на 30 мин, после чего их помещали в камеры для определения двигательной активности на 30 мин для определения базовой активности. Камеры для испытаний представляют собой плексигласовые прямоугольные камеры (24×45 см), в которые помещены два стальных каркаса (9,5×18 дюймов) и двухмерные 4×8 сетки лучей для отслеживания горизонтальной и вертикальной двигательной активности. Суммарное пройденное расстояние измеряли из прерывания горизонтальных лучей по мере перемещения животного. После 30 минутного базового периода, всем крысам вводили соляной раствор или PCP (2,5 мг/кг, подкожно) и возвращали в камеры для определения двигательной активности на 60-минутную испытательную сессию. Соединение с активностью, сходной с антипсихотическим средствами, будет уменьшать пройденное расстояние после введения PCP. Данные анализировали дисперсионным анали-

зом (ANOVA), с последующим апостериорными сравнениями с критериями Фишера, при необходимости. Данные показаны на фиг. 2a и 2b.

Тест на гиперлокомоцию, вызванную амфетамином

Амфетамин (AMPH) часто применяют для того, чтобы вызвать или имитировать маниакальное состояние.

Противоманиакальные эффекты испытуемых соединений оценивали на мужских особях C57B1/6J мышей. Мышам позволяли акклиматизироваться до экспериментальной температуры в течение по меньшей мере 1 ч перед испытанием. Мышам (n=10 на группу) вводили среду или испытуемое соединение и помещали в камеры с открытым полем (OF) на 30 мин для измерения исходной активности. Затем, мышам вводили или воду или AMPH (4 мг/кг, внутривенно) и помещали обратно в OF камеры на 60-минутную сессию испытания, в течение которой измеряли эффекты испытуемых соединений на гиперактивное поведение, вызванное стимулятором (суммарное пройденное расстояние, вставание на дыбы и стереотипия). Данные анализировали дисперсионным анализом (ANOVA), с последующим апостериорными сравнениями с критериями Фишера, при необходимости.

Данные показаны на фиг. 3a-3d.

Тест с подвешиванием за хвост

Тест с подвешиванием за хвост (TST) представляет собой скрининговое испытание на грызунах потенциальных (человеческих) антидепрессантов. Он основан на допущении того, что животное будет активно пытаться избегать негативных (стрессовых) стимулов. Если избегание является невозможным, животное будет, в конце концов, прекращать делать попытки избежать стимул ("бросать"). В TST, мышью подвешивают за хвост так, чтобы ее тело висело в воздухе головой вниз. Мышь первоначально пытается поднять голову вверх и залезть на твердую поверхность. Когда животное прекращает делать попытки залезть и повисает неподвижно, считается, что оно "бросило пытаться". Более короткие периоды неподвижности являются характеристикой антидепрессивной активности. Соответственно, более длительные периоды неподвижности считают указывающими на депрессивное состояние. Показано, что обработка антидепрессантом будет сокращать продолжительность времени, которое животное проводит в неподвижном состоянии. В общем, см. L. Steru et al., *Psychopharmacology* (Berl). 1985;85(3):367-70; B. Thierry et al., *Psychopharmacology* 1986; 90:284-85.

Способ. Взрослые мужские особи AJ мышей из Jackson Laboratories получали среду (стерильную воду) или испытуемое соединение перорально через желудочный зонд, или положительный контроль, дезипрамин (20 мг/кг, внутривенно), в 10 мл/кг вводимых объемах, за 30 мин до проведения теста с подвешиванием за хвост. В данном тесте, мышью помещают в камеры для подвешивания за хвост (белые поливинилхлоридные кабинки с размерами 33×33×31,75 см Med Associates, Inc. St. Albans, VT) за кусок прозрачной (Scotch®) ленты, присоединенной к хвосту, от приблизительно середины хвоста, приблизительно 2 см ленты за конец хвоста на 10 мин, в течение которых измеряют продолжительность времени, проведенную в неподвижном состоянии. Снижение суммарного времени нахождения в неподвижном состоянии относительно условия с введением среды указывает на антидепрессивную реакцию. Данные показаны на фиг. 4a-4c.

Дополнительные данные для испытаний в примере 116 показаны ниже:

Данные для дополнительных испытаний на грызунах

	PCP	AM	TS	FST
	PH	T		
2	+++	NE	ND	+++
14	ND	+	+	ND
17	ND	++	NE	ND
26	+++	+	NE	+++

Эффективная доза: +++=<1,0 мг/кг, ++=1-10 мг/кг, +=10-30 мг/кг,

ND=Не определяли,

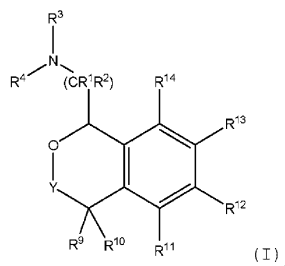
NE=эффекта нет

Можно обнаружить при рассмотрении, что дополнительные виды и роды, не исключенные в настоящем изобретении из формулы изобретения для фармацевтических композиций и химических соединений, не являются патентуемыми изобретателями в настоящей заявке. В данном случае, последующее исключение видов и родов в формуле изобретения заявителей следует рассматривать как артефакты процесса выдачи патента и не отражающие концепцию или описание изобретателями их изобретения. Настоящее изобретение в композиционном аспекте представляет собой все соединения формулы I, за исключением соединений, которые находятся в общем пользовании.

Ясно, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными вариантами осуществления настоящего изобретения, описанными выше, поскольку вариации конкретных вариантов осуществления можно создавать, и все еще находиться в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой $-C(R^5R^6)-$;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из H, алифатического (C_1 - C_8)углеводорода и (C_3 - C_6)циклоалкила, где алифатический (C_1 - C_8)углеводород необязательно замещен одним или более из галогена, гидроксила, (C_1 - C_6)алкокси, amino, (C_1 - C_6)алкиламино и ди(C_1 - C_6)алкиламино;

или взятые вместе R^1 и R^2 могут образовывать (C_3 - C_6)циклоалкил;

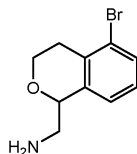
каждый R^5 и R^6 представляет собой H;

R^9 и R^{10} независимо выбраны из H, галогена, гидроксила, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)галогеналкила и (C_1 - C_6)алкокси;

R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо выбраны из H, галогена, циано, алифатического (C_1 - C_8)углеводорода, (C_3 - C_6)циклоалкила, (C_1 - C_6)галогеналкила, аминокарбонила, (C_1 - C_6)алкиламинокарбонила, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонила, (C_1 - C_6)ацила, (C_1 - C_6)галогеналкокси, гидрокси(C_1 - C_6)алкила, карбокси, (C_1 - C_6)алкоксикарбонила, ацетокси, нитро, amino, (C_1 - C_6)алкиламино, ди(C_1 - C_6)алкиламино и amino-сульфонила;

или взятая вместе любая соседняя пара R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} может образовывать конденсированный дифтор-1,3-диоксол, 2,3-дигидрофуран, необязательно моно- или дизамещенный фтором, или 2,5-дигидрофуран, необязательно моно- или дизамещенный фтором, при условии, что

по меньшей мере один из R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} является отличным от водорода и соединение не является



2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или метил.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой водород или метил.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо выбраны из водорода, фтора, хлора, метила и циано.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 и R^{10} независимо выбраны из H, фтора и метила.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 и R^{10} независимо выбраны из H, фтора и метила.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляют собой H.

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой фтор, хлор метил или циано, и оставшиеся три представляют собой H.

9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где два из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляют собой фтор, хлор, метил или циано и оставшиеся два представляют собой H.

10. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} и R^{13} представляют собой H, один из R^{11} и R^{14} выбран из фтора, хлора, метила и циано и другой из R^{11} и R^{14} представляет собой H.

11. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} и R^{13} представляют собой H и R^{11} и R^{14} выбраны из фтора, хлора, метила и циано.

12. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород или метил; R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой

водород или метил; R^5 , R^6 , R^9 и R^{10} представляют собой водород.

13. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} и R^{13} представляют собой H, один из R^{11} и R^{14} выбран из фтора, хлора, метила и циано и другой из R^{11} и R^{14} представляет собой H.

14. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} и R^{13} представляют собой H и R^{11} и R^{14} выбраны из фтора, хлора, метила и циано.

15. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{14} выбран из фтора, хлора, метила и циано.

16. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород или метил; R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород или метил; R^9 и R^{10} представляют собой водород, R^{14} выбран из фтора, хлора, метила и циано и R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой H.

17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород или метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^{11} и R^{14} представляют собой водород; R^9 и R^{10} представляют собой водород; один из R^{12} и R^{13} выбран из фтора, хлора, метила и циано и другой из R^{12} и R^{13} представляет собой водород.

18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород или метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^{11} и R^{14} представляют собой водород; один или оба из R^9 и R^{10} выбраны из метила и фтора и R^{12} и R^{13} представляют собой водород.

19. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой метил; R^1 , R^2 и R^4 представляют собой водород; R^9 , R^{10} и R^{11} представляют собой водород; один из R^{12} , R^{13} или R^{14} выбран из фтора, хлора, метила и циано и оставшиеся три представляют собой H.

20. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^9 и R^{10} представляют собой водород; R^{11} и R^{14} представляют собой фтор и R^{12} и R^{13} представляют собой H.

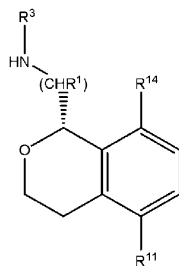
21. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой метил.

22. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^3 представляют собой водород или метил; R^2 , R^4 , R^9 , R^{10} , R^{13} и R^{14} представляют собой водород; один из R^{11} и R^{12} представляет собой фтор и другой представляет собой водород.

23. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^3 представляют собой водород или метил; R^2 , R^4 и R^9 представляют собой водород; R^{10} представляет собой водород или метил; R^{11} представляет собой водород или фтор; R^{12} и R^{13} представляют собой водород и R^{14} выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано.

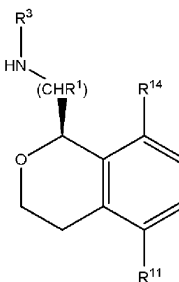
24. Соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой водород.

25. Соединение по п.24, где C(1) изохромана имеет абсолютную конфигурацию



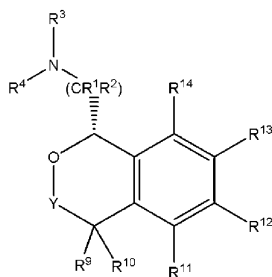
или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п.24, где C(1) изохромана имеет абсолютную конфигурацию



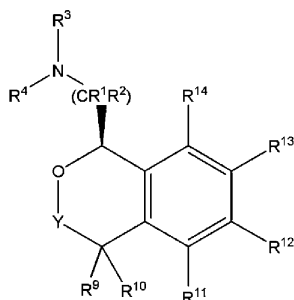
или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по п.1 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по п.1 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород или метил; R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой водород или метил.

30. Соединение по п.29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой водород и каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой водород, метил или фтор.

31. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или метил;

оба R^3 и R^4 представляют собой водород;

каждый R^9 и R^{10} выбран из водорода, метила и фтора;

R^{11} представляет собой водород, фтор, хлор или метил;

R^{12} представляет собой водород или фтор;

R^{13} представляет собой водород или фтор и

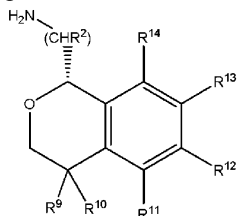
R^{14} выбран из водорода, метила и фтора.

32. Соединение по п.31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой метил.

33. Соединение по п.31 или его фармацевтически приемлемая соль, где оба R^9 и R^{10} представляют собой водород.

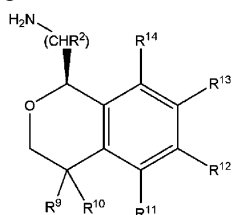
34. Соединение по п.31 или его фармацевтически приемлемая соль, где только один из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} является отличным от водорода.

35. Соединение по п.31, где C(1) изохромена имеет абсолютную конфигурацию



или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение по п.31, где C(1) изохромена имеет абсолютную конфигурацию

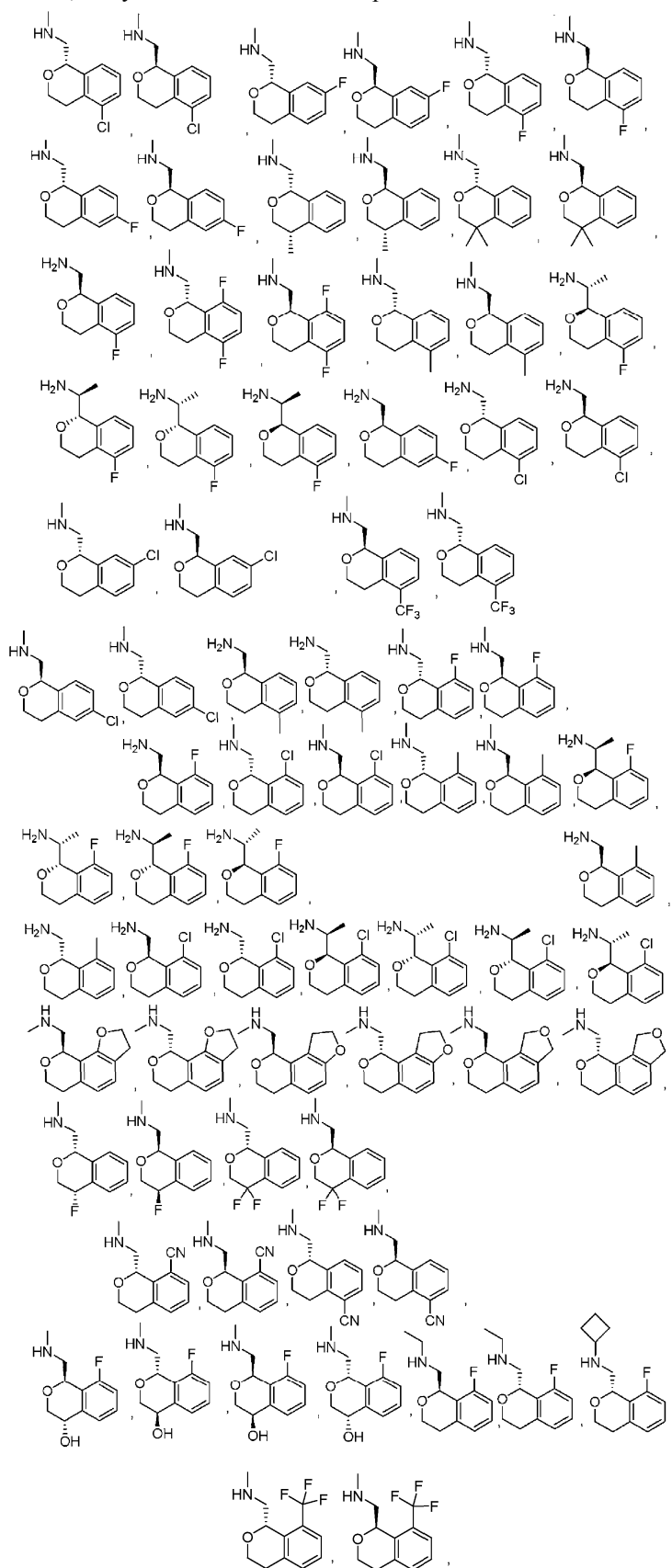


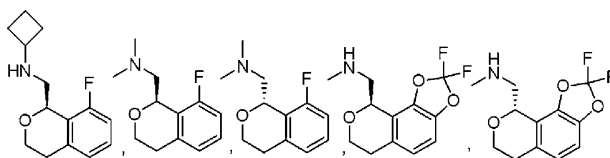
или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где любая соседняя пара R^{11} , R^{12} ,

R^{13} и R^{14} может образовывать конденсированное дифтор-1,3-диоксольное кольцо.

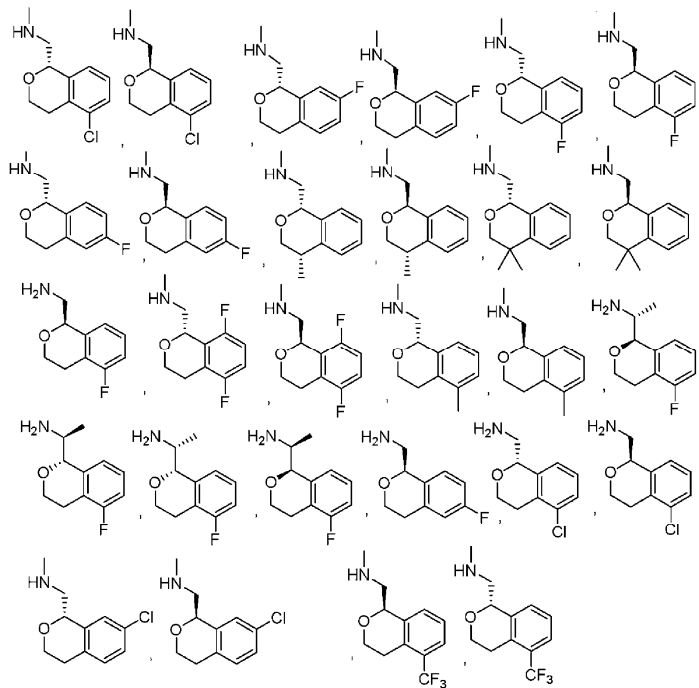
38. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой

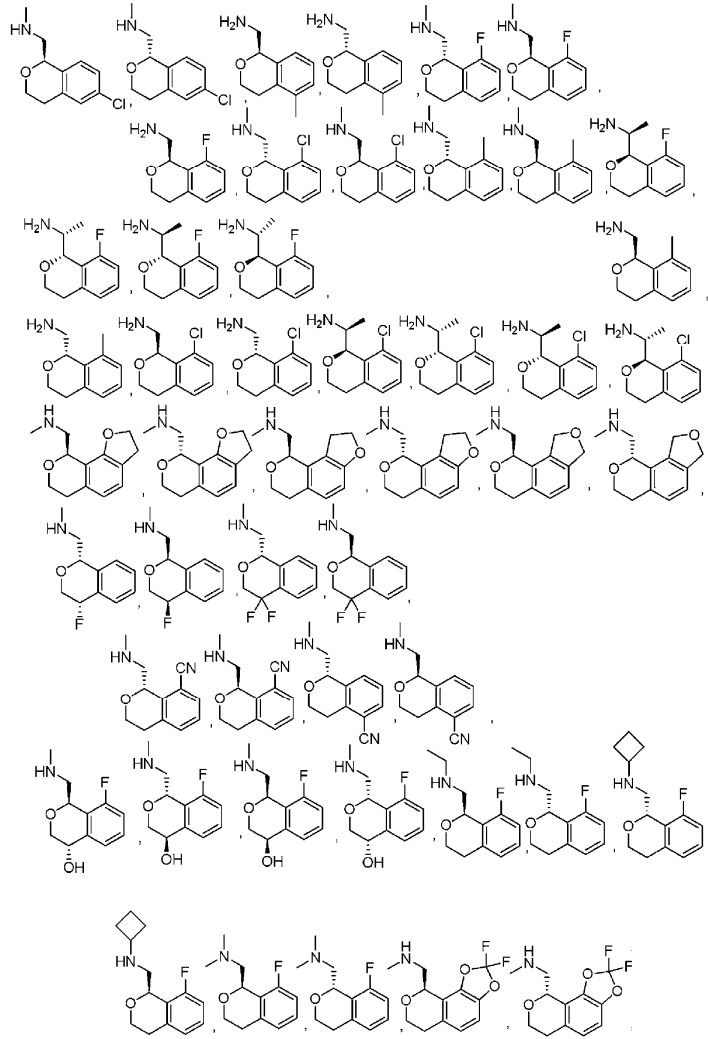




или его фармацевтически приемлемую соль.

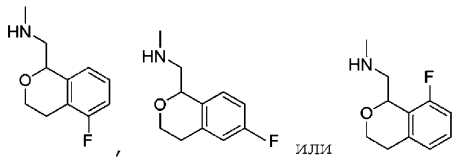
39. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой





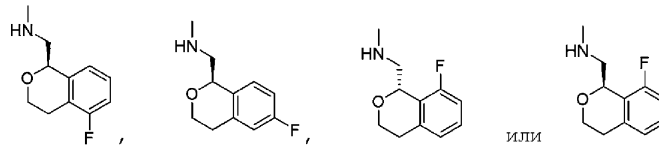
или его фармацевтически приемлемую соль.

40. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



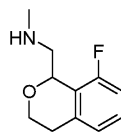
или его фармацевтически приемлемую соль.

41. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

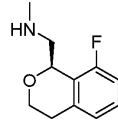
42. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

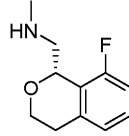
43. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой

044010



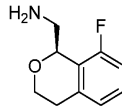
или его фармацевтически приемлемую соль.

44. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



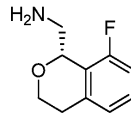
или его фармацевтически приемлемую соль.

45. Соединение по п.1



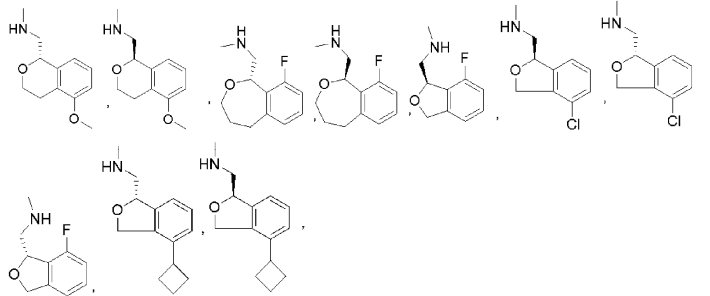
или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Соединение по п.1



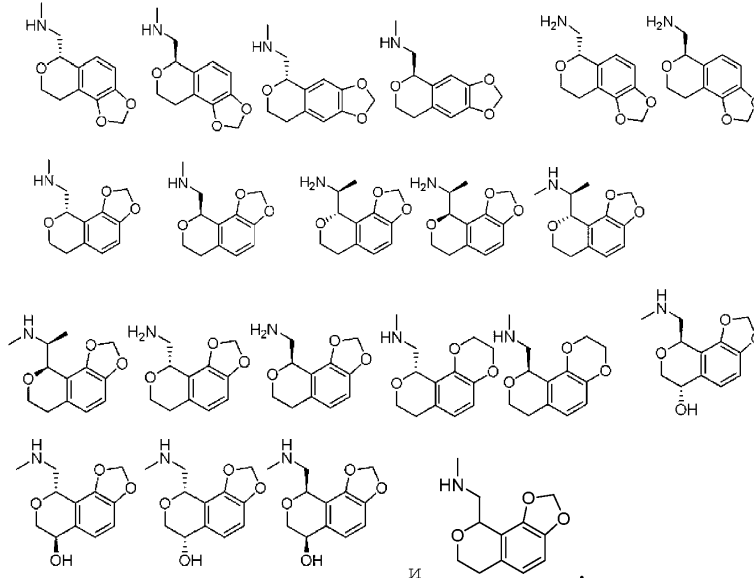
или его фармацевтически приемлемая соль.

47. Соединение, выбранное из



или его фармацевтически приемлемая соль.

48. Соединение, выбранное из



49. Соединение по любому из пп.1-48 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение является более чем на 90% энантимерно чистым.

50. Соединение по любому из пп.1-48 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение является более чем на 95% энантимерно чистым.

51. Фармацевтическая композиция для лечения неврологического или психиатрического заболева-

ния или расстройства, содержащая соединение по любому из пп.1-48 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду.

52. Способ лечения неврологического или психиатрического заболевания или расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-50 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п.51.

53. Способ по п.52, где неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой депрессию, биполярное расстройство, боль, шизофрению, психоз, обсессивно-компульсивное расстройство, зависимость, социальное расстройство, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, тревожное расстройство, нарушение движений, эпилепсию, аутизм или когнитивное заболевание или расстройство.

54. Способ по п.52, где неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой депрессию.

55. Способ по п.54, где депрессия представляет собой не поддающуюся лечению депрессию (TRD), большое депрессивное расстройство (MDD), униполярную депрессию или биполярную депрессию.

56. Способ по п.52, где неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой нарушение движений или эпилепсию.

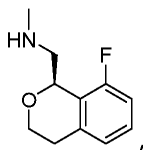
57. Способ лечения нейропсихиатрических и поведенческих симптомов при неврологическом заболевании или расстройстве у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-50 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п.51.

58. Способ по п.57, где указанное неврологическое заболевание или расстройство выбрано из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

59. Способ по п.52, где указанное неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство представляет собой биполярное расстройство, тревогу, депрессию, болезнь Альцгеймера с возбуждением, болезнь Альцгеймера с агрессией или болезнь Альцгеймера с возбуждением и агрессией.

60. Способ по п.57, где указанные нейропсихиатрические и поведенческие симптомы при неврологическом заболевании или расстройстве представляют собой болезнь Альцгеймера с возбуждением, болезнь Альцгеймера с агрессией или болезнь Альцгеймера с возбуждением и агрессией.

61. Способ получения (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина, имеющего структуру

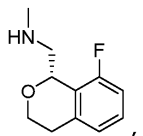


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий удаление защитной группы в трет-бутил ((8-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамате, имеющем структуру

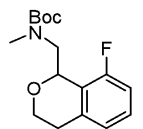


и разделение (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина и (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина.

62. Способ получения (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина, имеющего структуру

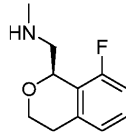


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий удаление защитной группы в трет-бутил ((8-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамате, имеющем структуру



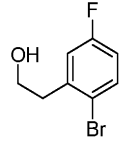
и разделение (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина и (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина.

63. Способ получения (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина, имеющего структуру

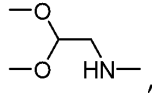


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

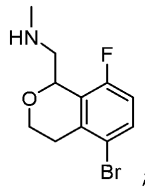
а) взаимодействие 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола, имеющего структуру



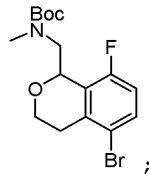
с 2,2-диметокси-N-метилэтанамин, имеющим структуру



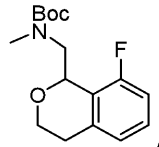
в присутствии кислоты с получением 1-(5-бром-8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина, имеющего структуру



б) введение защиты в 1-((5-бром-8-фторизохроман-1-ил)метил)-N-метилметанамин с получением соединения, имеющего структуру



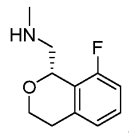
с) превращение трет-бутил ((5-бром-8-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата в трет-бутил ((8-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат, имеющий структуру



д) удаление защиты в трет-бутил ((8-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамате и

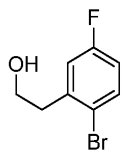
е) разделение (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина и (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина с получением (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина или его фармацевтически приемлемой соли.

64. Способ получения (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина, имеющего структуру

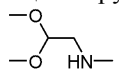


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

а) взаимодействие 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола, имеющего структуру



с 2,2-диметокси-N-метилэтанамин, имеющим структуру

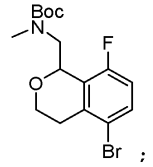


в присутствии кислоты с получением 1-(5-бром-8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина, име-

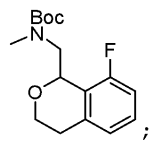
ющего структуру



b) введение защиты в 1-(5-бром-8-фторизохроман-1-ил)метил)-N-метилметанамин с получением соединения, имеющего структуру

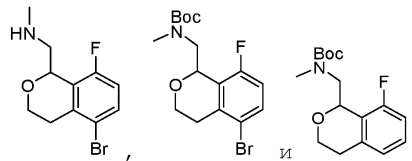


с) превращение трет-бутил ((5-бром-8-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамата в трет-бутил ((8-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамат, имеющий структуру



d) удаление защиты в трет-бутил ((8-фторизохроман-1-ил)метил)(метил)карбамате и
 е) разделение (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина и (R)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина с получением (S)-1-(8-фторизохроман-1-ил)-N-метилметанамина или его фармацевтически приемлемой соли.

65. Соединение, выбранное из



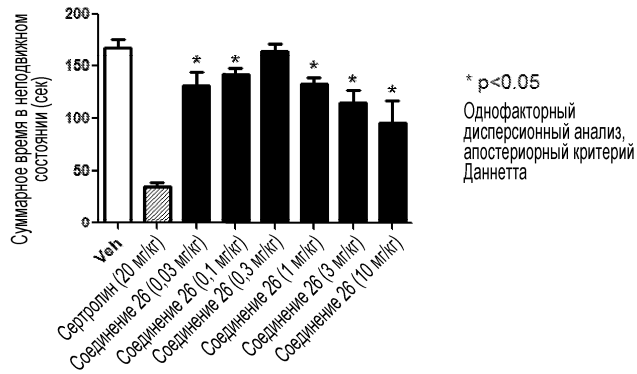
Соединение примера 2



Фиг. 1a

Соединение примера 26

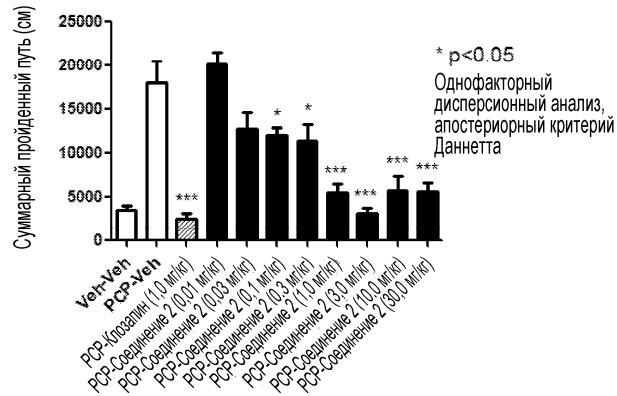
Тест принудительного плавания на мышах



Фиг. 1b

Соединение примера 2

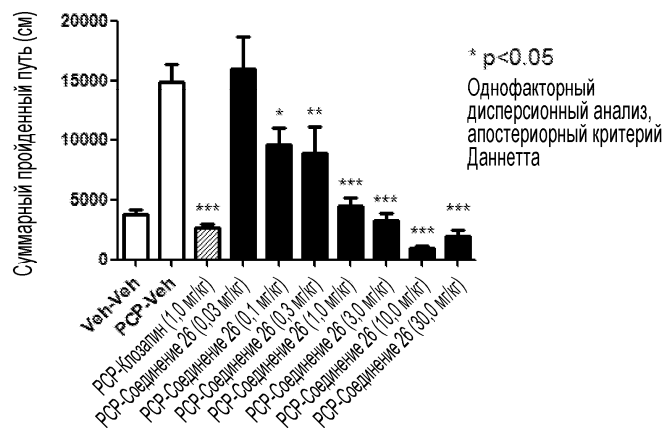
HLA, вызванная РСР



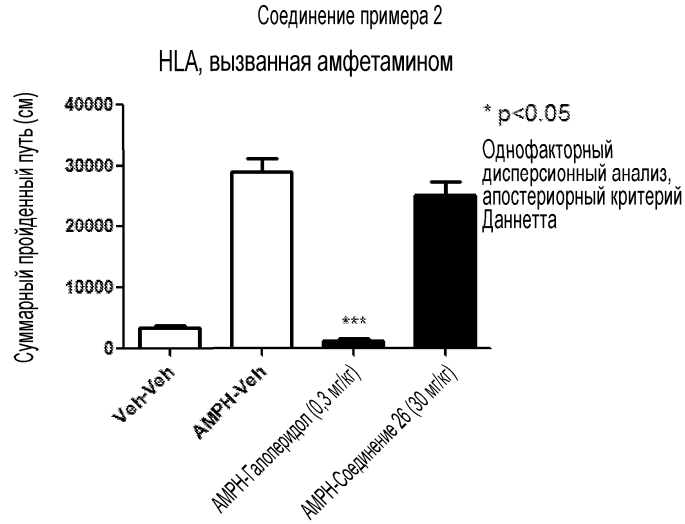
Фиг. 2a

Соединение примера 26

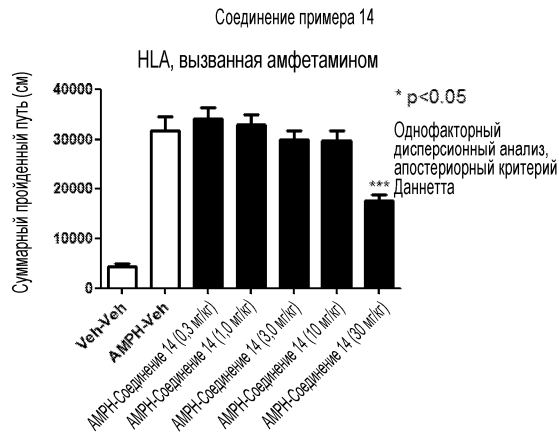
HLA, вызванная РСР



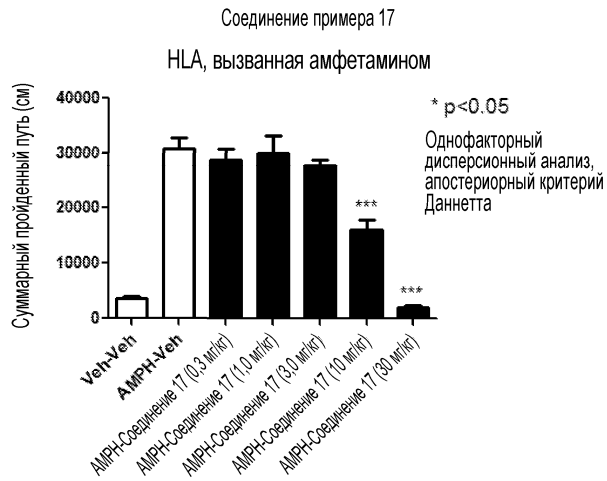
Фиг. 2b



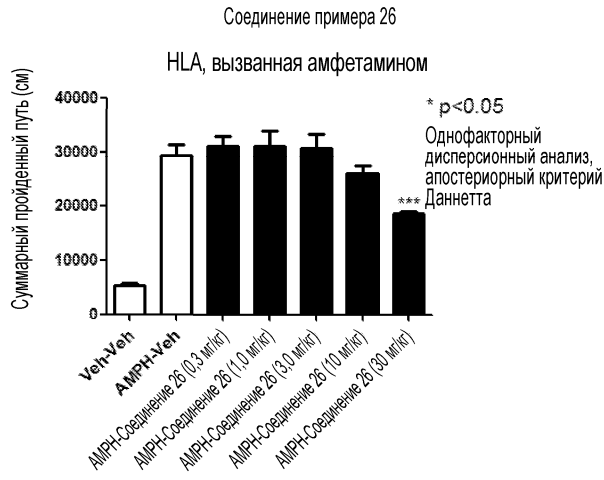
Фиг. 3а



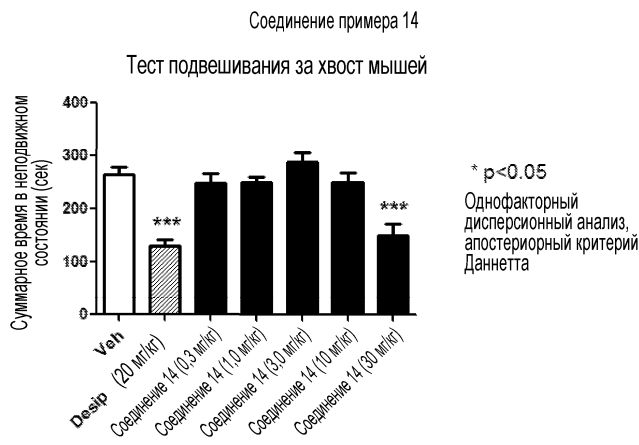
Фиг. 3b



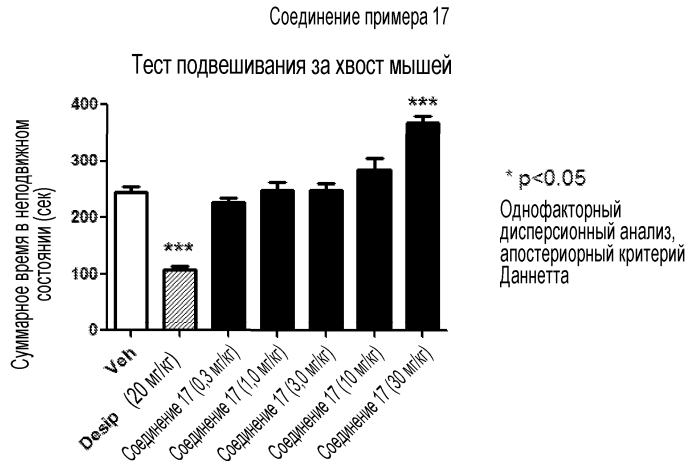
Фиг. 3с



Фиг. 3d



Фиг. 4a



Фиг. 4b

Соединение примера 26



Фиг. 4с

