

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046724**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

**2024.04.16**

(21) Номер заявки

**201791804**

(22) Дата подачи заявки

**2016.02.11**

(51) Int. Cl. **C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 493/04** (2006.01)  
**A61K 31/353** (2006.01)  
**A61K 31/4025** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

---

**(54) СОЕДИНЕНИЯ 1-ГЕТЕРОЦИКЛИЛ ИЗОХРОМАНИЛА И АНАЛОГИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ЦНС**


---

(31) **62/115,064**(32) **2015.02.11**(33) **US**(43) **2018.02.28**(86) **PCT/US2016/017539**(87) **WO 2016/130796 2016.08.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**СУНОВИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНК.; ПиДжиАй ДРАГ ДИСКАВЕРИ  
ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:

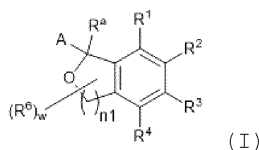
**Се Линхун, Джонс Филип Глин,  
Спир Кэрри Эл., Пауэлл Ноел Аарон,  
Ханания Талин Дж., Александров  
Вадим (US)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

(56) TOFFANO M. ET AL.: "Asymmetric routes towards polyfunctionalized pyrrolidines: application to the synthesis of alkaloid analogues", TETRAHEDRON ASYMMETRY, PERGAMON PRESS LTD, OXFORD, GB, vol. 14, no. 21, 31 October 2003 (2003-10-31), pages 3365-3370, XP004468552, ISSN: 0957-4166, DOI: 10.1016/S0957-4166(03)00592-5, Compound 17; page 3367, right-hand column  
WO-A1-2014106238

(57) В изобретении раскрыты соединения формулы (I)



и их фармацевтически приемлемые соли, в которой A, R<sup>a</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, w и n<sub>1</sub> определены и описаны здесь; их композиции и способы их применения. Эти соединения могут быть использованы для лечения множества неврологических и психических расстройств, таких как описанные здесь.

**046724**  
**B1**

**046724**  
**B1**

### Уровень техники

Расстройства центральной нервной системы затрагивают широкий диапазон населения с различной степенью серьезности. Неврологические и психические расстройства включают, среди прочего, большую депрессию, шизофрению, биполярное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), паническое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD). Эти расстройства влияют на мысли, настроение, поведение и социальные взаимодействия человека и могут значительно ухудшить ежедневное функционирование. 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").

Биполярное расстройство является серьезным психическим расстройством, имеющим распространенность приблизительно 2% населения и одинаково поражающим оба пола. Оно представляет собой рецидивирующе-ремиттирующее состояние, характеризующееся циклическим чередованием приподнятого (т.е. маниакального) и подавленного настроения, которое отличает его от других расстройств, таких как большое депрессивное расстройство и шизофрения. Биполярное расстройство I типа определяется наступлением полного маниакального эпизода, несмотря на то, что большинство людей испытывает значительно выраженную депрессию. Симптомы мании включают приподнятое или раздражительное настроение, гиперактивность, бред величия, сниженную потребность во сне, скачку идей и, в некоторых случаях, психоз. Депрессивные эпизоды характеризуются ангедонией, печальным настроением, безнадежностью, низкой самооценкой, сниженной концентрацией и летаргией. Биполярное расстройство II типа определяется наступлением большого депрессивного эпизода и гипоманиакального (менее тяжелая мания) эпизода, несмотря на то, что пациенты проводят значительный больше времени в депрессивном состоянии. Другие связанные состояния включают циклотимическое расстройство.

Шизофрения является психопатическим расстройством неизвестного происхождения, обычно проявляющимся впервые в раннем взрослом возрасте и отмеченным такими характеристиками как психотические симптомы, стадийная прогрессия и развитие и/или ухудшение социального поведения и профессиональных способностей. Характерными психотическими симптомами являются расстройства содержания мысли (например, множественное, фрагментарное, несвязное, неправдоподобное или просто бредовое содержание или мании преследования) и менталитета (например, потеря ассоциации, полет воображения, бессвязность вплоть до непонятности), а также расстройства восприятия (например, галлюцинации), эмоций (например, поверхностные или неадекватные эмоции), самовосприятия, намерений, импульсов и/или межчеловеческих отношений и психомоторные расстройства (например, кататония). Другие симптомы также связаны с этим расстройством.

Шизофрения классифицируется на подгруппы: параноидальный тип, характеризующийся иллюзиями и галлюцинациями и отсутствием расстройства мышления, дезорганизованным поведением и аффективной тупостью; неорганизованный тип, также называемый "гебефреническая шизофрения", при которой расстройства мышления и уплощенный аффект присутствуют вместе; кататонический тип, при котором очевидны заметные психомоторные расстройства, и симптомы могут включать кататонический ступор и восковую гибкость; и недифференцированный тип, в котором присутствуют психотические симптомы, но не выполняются критерии параноидального, дезорганизованного или кататонического типов. Симптомы шизофрении обычно проявляются в трех широких категориях: позитивные, негативные и когнитивные симптомы. Позитивные симптомы представляют собой такие, которые представляют "избыток" по отношению к нормальным ощущениям, как в случае галлюцинаций и иллюзий. Негативные симптомы представляют собой такие, когда пациент страдает недостатком нормальных ощущений, как в случае ангедонии и недостатка социальных взаимодействий. Когнитивные симптомы относятся к ухудшению когнитивных функций у больных шизофренией, такому как недостаток продолжительного внимания и дефицит в принятии решений.

Неврологические и психические расстройства могут демонстрировать множество симптомов, включая ухудшение когнитивных функций, депрессивные расстройства и тревожные расстройства.

Ухудшение когнитивных функций включает снижение познавательных функций или познавательных областей, например, рабочей памяти, внимания и бдительности, вербального научения и памяти, визуального научения и памяти, рассуждения и решения задач (например, организующей функции, скорости обработки и/или социального познания). В частности, ухудшение когнитивных функций может указывать на дефицит внимания, дезорганизованное мышление, медленное мышление, трудности в понимании, низкую концентрацию, ухудшение решения задач, плохую память, трудности в формулировке мыслей и/или трудности в интеграции мыслей, чувств и поведения или трудности в исчезновении неуместных мыслей.

Депрессивные расстройства включают большое депрессивное расстройство и дистимию и связаны с подавленным настроением (печаль), плохой концентрацией, бессонницей, усталостью, расстройствами аппетита, чувством вины и суицидальными мыслями.

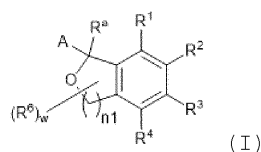
Тревожные расстройства являются нарушениями, характеризующимися страхом, тревогой и беспокойством, обычно генерализованными и несфокусированными как чрезмерная реакция на ситуацию. Тревожные расстройства отличаются по ситуациям или типам объектов, вызывающих страх, тревогу или

избегательное поведение и ассоциированное когнитивное мышление. Тревога отличается от страха тем, что тревога представляет собой эмоциональную реакцию на воспринимаемую будущую угрозу, в то время как страх связан с воспринимаемой или реальной непосредственной угрозой. Они также отличаются по содержанию ассоциированных мыслей или убеждений.

### Сущность изобретения

Хотя лекарственные средства для некоторых аспектов этих заболеваний существуют, сохраняется потребность в эффективных лечених различных неврологических и психических расстройств, включая расстройства настроения, такие как биполярные и ассоциированные расстройства, психоз и шизофрения. Например, хотя для лечения расстройств настроения используются стабилизаторы настроения, такие как литий и вальпроат, антидепрессанты и нейролептики, необходимы более эффективные лекарственные средства. И существующие нейролептики могут быть успешно использованы в лечении позитивных симптомов шизофрении, но они не так хороши для негативных и когнитивных симптомов. Кроме того, существующие антидепрессанты являются обычно эффективными только для части пациентов, страдающих депрессией.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает понимание того, что соединения формулы (I)



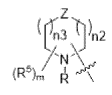
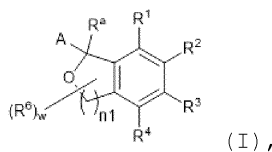
и их фармацевтически приемлемые соли, в которой A, R<sup>a</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, w и n<sub>1</sub> определены и описаны здесь, являются пригодными для лечения множества неврологических и психических расстройств, таких как описанные здесь.

Также изобретение относится к способам лечения различных неврологических и психических расстройств с помощью соединений и композиций по изобретению.

### Подробное описание некоторых вариантов осуществления

1. Общее описание соединений по изобретению:

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, в которой A обозначает

m=0, 1 или 2;

n<sub>1</sub>=1, 2 или 3;

n<sub>2</sub>=0 или 1;

n<sub>3</sub>=0 или 1;

R обозначает -H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

R<sup>a</sup> обозначает -H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо обозначают -H, галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -OR<sup>7</sup>, -NHR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>, -CN, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, причем каждый R<sup>7</sup> независимо является незамещенным C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилом, замещенным 1-3 галогенами,

каждый C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил независимо не замещен или замещен 1-3 галогенами и

фенил или гетероарил не замещены или замещены 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, этила, -CF<sub>3</sub> и -CN,

причем в случае необходимости

два смежных R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-O-, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- или -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-;

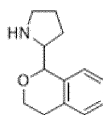
каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, -CH<sub>3</sub> или этилом;

каждый R<sup>6</sup> независимо является галогеном, -CH<sub>3</sub>, этилом или -OH;

w=0, 1 или 2 и

Z обозначает C или O;

при условии, что соединение не представляет собой



## 2. Соединения и определения:

Соединения по изобретению включают описанные в целом выше и далее иллюстрируются классами, подклассами и разновидностями, раскрытыми здесь. В рамках изобретения применимы следующие определения, если не указано иное. В целях этого изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в M. Loudon, Organic Chemistry, 5th Ed., Roberts and Company, Greenwood Village, CO: 2009; и M.B. Smith, March 's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 7th Ed., John Wiley & Sons, Hoboken: 2013, все содержание которого настоящим включено посредством ссылок.

В рамках изобретения, термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

В рамках изобретения, термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. "Алкиленовая цепь" является полиметиленовой группой, т.е.  $-(CH_2)_n-$ , в которой n является положительным целым числом, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2, или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь является полиметиленовой группой, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают описанные здесь для замещенной алифатической группы.

В рамках изобретения термины "гетероарил" и "гетероар-", используемые индивидуально или как часть большей группы, например, "гетероаралкил", или "гетероаралкокси", относятся к группам, имеющим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов; имеющим 6, 10, или 14  $\pi$  электронов, распределенных в циклической структуре; и имеющим в дополнение к атомам углерода от одного до пяти кольцевых гетероатомов. Гетероарильные группы включают тиенил, фурилил, пирролил, имидазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, индолизинил, пуридил, нафтиридинил и птеридинил. Гетероарильная группа может быть моноциклической или бициклической. Термин "гетероарил" может быть использован наравне с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматическая группа", любой из которых включает кольца, которые могут быть замещены. Термин "гетероаралкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, в которой алкильная и гетероарильная части могут быть независимо в случае необходимости замещены.

В рамках изобретения термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" используются взаимозаменяемо и относятся к стабильной 5-7-членной моноциклической или 7-10-членной бициклической гетероциклической группе, насыщенной или частично ненасыщенной и имеющей, в дополнение к кольцевым атомам углерода, от одного до четырех кольцевых гетероатомов. Когда он используется в отношении кольцевого атома гетероцикла, термин "азот" включает замещенный азот. Например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, азот может быть N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или  $NR$  (как в N-замещенном пирролидиниле).

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода, приводя к стабильной структуре, и любой из кольцевых атомов может быть в случае необходимости замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают тетрагидрофуранил, тетрагидротииофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклильное кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклическое звено" и "гетероциклический радикал" используются здесь взаимозаменяемо. Гетероциклильная группа может быть моноциклической или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, в которой алкильная и гетероциклильная части могут быть независимо в случае необходимости замещены.

В рамках изобретения термин "ненасыщенный" в рамках изобретения означает, что группа имеет одну или более единиц ненасыщенности.

В рамках изобретения термин "частично ненасыщенный" относится к кольцевой группе, включающей по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" охватывает кольца, имеющие множественные участки ненасыщенности, но не включает арильные или гетероарильные группы, как они определены здесь.

В рамках изобретения термин "гетероатом" означает один или более из числа кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую оксидную форму азота, серы, фосфора, бора или кремния; кватернизованную форму любого основного азота; или способный к замещению азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или  $NR^+$  (как в N-замещенном пирролидиниле)).

В рамках изобретения термин "арил", используемый индивидуально или как часть большей группы, как в "аралкиле", "аралкокси" или "арилоксиалкиле", относится к карбоциклическим ароматическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от шести до четырнадцати кольцевых атомов. Термин "арил" может быть использован наравне с термином "арильное кольцо". Примеры "арильных" групп включают фенил, нафтил, антрацил и т.п., которые могут быть в случае необходимости замещены.

В рамках изобретения термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые являются, в рамках здравого медицинского суждения, подходящими для использования в контакте с тканями человека и животных без нежелательной токсичности, раздражения, аллергических реакций и т.п., и являются соразмерными с обоснованным отношением преимущества/риска. Фармацевтически приемлемые соли известны в данной области техники. Например, S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в настоящее описание путем ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению включают полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения с кислотой являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малииновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или при помощи других способов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarат, глюкогептаноат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурил сульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканат, валерат и т.п.

Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочного металла, щелочноземельного металла, аммония и  $N^+(C_{1-4}\text{алкила})_4$ . Репрезентативные соли щелочного или щелочно-земельного металла включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, катионы нетоксичного аммония, четвертичного аммония и амина, сформированные с помощью противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкил сульфонат и арил сульфонат.

Если не указано иное, структуры, изображенные здесь, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, конфигурации R и S для каждого центра асимметрии, изомеры двойной связи Z и E, и конформационные изомеры Z и E.

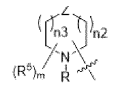
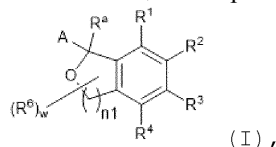
Поэтому единственные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси заявленных соединений находятся в рамках изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по изобретению находятся в рамках изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные здесь, также включают соединения, отличающиеся только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры по изобретению, включающие замену водорода дейтерием или тритием или замену углерода  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -обогащенным углеродом, находятся в рамках этого изобретения. Такие соединения могут быть использованы, например, как аналитические инструменты, в качестве зондов в биологических пробах или как терапевтические агенты в соответствии с настоящим изобретением.

Если не указано иное, слово "включает" (или любая его вариация, например, "включают", "включающий" и т.д.) имеет открытое значение. Например, "A включает 1, 2 и 3" означает, что A включает, но не ограничен 1, 2 и 3.

Если не указано иное, фраза "такой как" имеет открытое значение. Например, "A может быть галогеном, таким как хлор или бром" означает, что A может быть, но не ограничен ими, хлором или бромом.

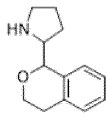
### 3. Описание примеров вариантов осуществления:

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I



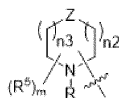
или к его фармацевтически приемлемой соли, в которой A обозначает  
 $m=0, 1$  или  $2$ ;  
 $n1=1, 2$  или  $3$ ;

$n_2=0$  или 1;  
 $n_3=0$  или 1;  
 $R$  обозначает -H или  $C_1-C_3$ -алкил;  
 $R^a$  обозначает -H или  $C_1-C_3$ -алкил;  
 $R^1, R^2, R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают -H, галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>,  $C_1-C_3$ -алкил, -OR<sup>7</sup>, -NHR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>, -CN, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, причем каждый R<sup>7</sup> независимо является незамещенным  $C_1-C_2$ -алкилом или  $C_1-C_2$ -алкилом, замещенным 1-3 галогенами,  
 каждый  $C_1-C_3$ -алкил независимо не замещен или замещен 1-3 галогенами и фенил или гетероарил не замещены или замещены 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, этила, -CF<sub>3</sub> и -CN, причем в случае необходимости два смежных R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-O-, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- или -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-;  
 каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, -CH<sub>3</sub> или этилом;  
 каждый R<sup>6</sup> независимо является галогеном, -CH<sub>3</sub>, этилом или -OH;  
 $w=0, 1$  или 2 и  
 $Z$  обозначает C или O;  
 при условии, что соединение не является

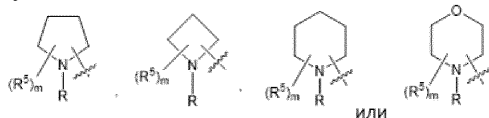


Такое соединение (включая фармацевтически приемлемые соли) упоминается здесь как "соединение по изобретению". Соединения по изобретению также описаны в Заявке на патент США № 62/115064, поданной 11 февраля 2015, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

Как определено выше, A обозначает



В некоторых вариантах осуществления A обозначает



Как определено выше,  $m=0, 1$  или 2. В некоторых вариантах осуществления  $m=0$ . В некоторых вариантах осуществления  $m=1$ . В некоторых вариантах осуществления  $m=2$ . В некоторых вариантах осуществления  $m=0$  или 1. В некоторых вариантах осуществления  $m=1$  или 2. В некоторых вариантах осуществления  $m=0$  или 2.

Как определено выше,  $n_1=1, 2$  или 3. В некоторых вариантах осуществления  $n_1=1$ . В некоторых вариантах осуществления  $n_1=2$ . В некоторых вариантах осуществления  $n_1=3$ . В некоторых вариантах осуществления  $n_1=1$  или 2. В некоторых вариантах осуществления  $n_1=1$  или 3. В некоторых вариантах осуществления  $n_1=2$  или 3.

Как определено выше,  $n_2=0$  или 1. В некоторых вариантах осуществления  $n_2=0$ . В некоторых вариантах осуществления  $n_2=1$ .

Как определено выше,  $n_3=0$  или 1. В некоторых вариантах осуществления  $n_3=0$ . В некоторых вариантах осуществления  $n_3=1$ .

Как определено выше, R обозначает -H или  $C_1-C_3$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R обозначает -H. В некоторых вариантах осуществления R обозначает  $C_1-C_3$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R обозначает -H или -CH<sub>3</sub>.

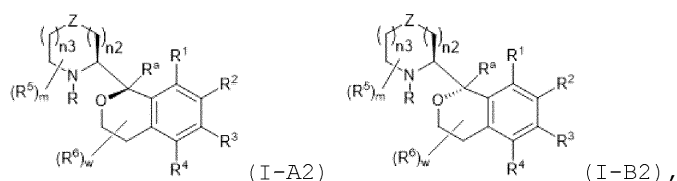
Как определено выше, R<sup>a</sup> обозначает -H или  $C_1-C_3$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H. В некоторых вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает  $C_1-C_3$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H или -CH<sub>3</sub>.

Как определено выше, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо обозначают -H, галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>,  $C_1-C_3$ -алкил, -OR<sup>7</sup>, -NHR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>, -CN, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, причем:

каждый R<sup>7</sup> независимо является незамещенным  $C_1-C_2$ -алкилом или  $C_1-C_2$ -алкилом, замещенным 1-3 галогенами,

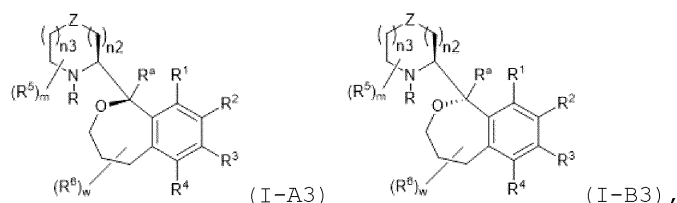
каждый  $C_1-C_3$ -алкил независимо не замещен или замещен 1-3 галогенами и фенил или гетероарил не замещены или замещены 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, этила, -CF<sub>3</sub> и -CN,





или его фармацевтически приемлемой солью, в которых каждый из  $m$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ ,  $R$ ,  $R^a$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $w$  и  $Z$  являются такими, как описано в вариантах осуществления для формулы I выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению является соединением формулы (I-A3) или (I-B3)



или его фармацевтически приемлемой солью, в которых каждый из  $m$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ ,  $R$ ,  $R^a$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $w$  и  $Z$  являются такими, как описано в вариантах осуществления для формулы I, выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению является соединением формулы (I-A), или его фармацевтически приемлемой солью, в котором каждый из  $m$ ,  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ ,  $R$ ,  $R^a$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $w$  и  $Z$  является таким, как описано в вариантах осуществления для формулы I, выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления  $Z$  обозначает  $C$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $Z$  обозначает  $C$ ,  $n_2=0$ , и  $n_3=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $Z$  обозначает  $C$ , и один из  $n_2$  и  $n_3=0$ , и другой=1. В некоторых таких вариантах осуществления  $Z$  обозначает  $C$ ,  $n_2=1$ , и  $n_3=1$ . В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере два из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  обозначают  $-H$ . В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере три из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  обозначают  $-H$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает  $-H$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает  $-H$ , и  $R$  обозначает  $-H$ . В некоторых таких вариантах осуществления каждый  $R^5$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает  $-H$ ,  $R$  обозначает  $-H$ , и каждый  $R^5$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ . В некоторых таких вариантах осуществления каждый  $R^6$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает  $-H$ ;  $R$  обозначает  $-H$ ; каждый  $R^5$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ ; и каждый  $R^6$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ . В некоторых таких вариантах осуществления каждый  $R^6$  обозначает  $-CH_3$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает  $-H$ ;  $R$  обозначает  $-H$ ; каждый  $R^5$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ ; и каждый  $R^6$  обозначает  $-CH_3$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $m=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает  $-H$ ;  $R$  обозначает  $-H$ ; каждый  $R^5$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ ; каждый  $R^6$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ ; и  $m=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $w=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает  $-H$ ;  $R$  обозначает  $-H$ ; каждый  $R^5$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ ; каждый  $R^6$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ ;  $m=0$ ; и  $w=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают  $-H$ , галоген,  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $-OR^7$  или  $-CN$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $w=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает  $-H$ ;  $R$  обозначает  $-H$ ; каждый  $R^5$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ ;

каждый  $R^6$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ ;  $m=0$ ;  $w=0$ ; и  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают  $-H$ , галоген,  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $-OR^7$  или  $-CN$ . В некоторых таких вариантах осуществления два смежных  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-CH(CH_3)-O-$  или  $-O-C(CH_3)_2-O-$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает  $-H$ ;  $R$  обозначает  $-H$ ; каждый  $R^5$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ ; каждый  $R^6$  обозначает  $-F$  или  $-CH_3$ ;  $m=0$ ;  $w=0$ ; и два смежных  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-CH(CH_3)-O-$  или  $-O-C(CH_3)_2-O-$ .

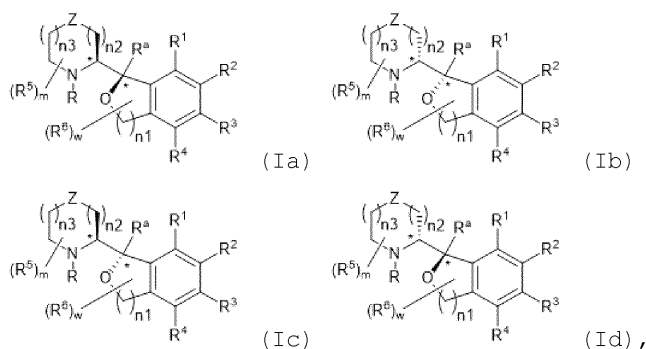
В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению является соединением формулы (I-A1), (I-A2) или (I-A3), или его фармацевтически приемлемой солью, в котором каждый из  $m$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ ,  $R$ ,  $R^a$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $w$  и  $Z$  является таким, как описано в вариантах осуществления для формулы I, выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления  $Z$  обозначает  $C$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $Z$  обозначает  $C$ ,  $n_2=0$ , и  $n_3=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $Z$  обозначает  $C$ , и один из  $n_2$  и  $n_3=0$ , и другой=1. В некоторых таких вариантах осуществления  $Z$  обозначает  $C$ ,  $n_2=1$ , и  $n_3=1$ . В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере два из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  обозначают  $-H$ . В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере три из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  обозначают  $-H$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает  $-H$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R$  обозна-





ствления  $R^a$  обозначает -H, R обозначает -H, и каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H; R обозначает -H; каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; и каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления каждый  $R^6$  обозначает -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H; R обозначает -H; каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; и каждый  $R^6$  обозначает -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления  $m=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H; R обозначает -H; каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; и  $m=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $w=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H; R обозначает -H; каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>;  $m=0$ ; и  $w=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают -H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -OR<sup>7</sup> или -CN. В некоторых таких вариантах осуществления  $w=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H; R обозначает -H; каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>;  $m=0$ ;  $w=0$ ; и  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают -H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -OR<sup>7</sup> или -CN. В некоторых таких вариантах осуществления два смежных  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-O- или -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H; R обозначает -H; каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>;  $m=0$ ;  $w=0$ ; и два смежных  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-O- или -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-.

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению является соединением формулы (Ia), (Ib), (Ic) или (Id)



или его фармацевтически приемлемой солью, в котором каждый из  $m$ ,  $n1$ ,  $n2$ ,  $n3$ , R,  $R^a$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $w$  и  $Z$  является таким, как описано в вариантах осуществления для формулы I, выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации, и где описания стереохимии в стереоцентрах, отмеченных звездочкой (\*), являются абсолютными.

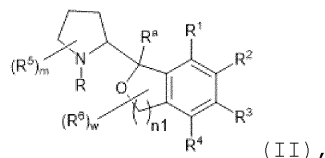
В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению является соединением формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемой солью, в котором каждый из  $m$ ,  $n1$ ,  $n2$ ,  $n3$ , R,  $R^a$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $w$  и  $Z$  является таким, как описано в вариантах осуществления для формулы I, выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления  $Z$  обозначает C. В некоторых таких вариантах осуществления  $Z$  обозначает C,  $n2=0$ , и  $n3=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $Z$  обозначает C, и один из  $n2$  и  $n3=0$  и другой=1. В некоторых таких вариантах осуществления  $Z$  обозначает C,  $n2=1$ , и  $n3=1$ . В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере два из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  обозначают -H. В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере три из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  обозначают -H. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H. В некоторых таких вариантах осуществления R обозначает -H. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H, и R обозначает -H. В некоторых таких вариантах осуществления каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H, R обозначает -H, и каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H; R обозначает -H; каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; и каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления каждый  $R^6$  обозначает -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H; R обозначает -H; каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; и каждый  $R^6$  обозначает -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления  $m=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H; R обозначает -H; каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; и  $m=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $w=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H; R обозначает -H; каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>;  $m=0$ ; и  $w=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают -H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -OR<sup>7</sup> или -CN. В некоторых таких вариантах осуществления  $w=0$ . В некоторых таких вариантах осуществления  $R^a$  обозначает -H; R обозначает -H; каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>;  $m=0$ ;  $w=0$ ; и  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают -H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -OR<sup>7</sup> или -CN. В некоторых таких вариантах осуществления два смежных  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$





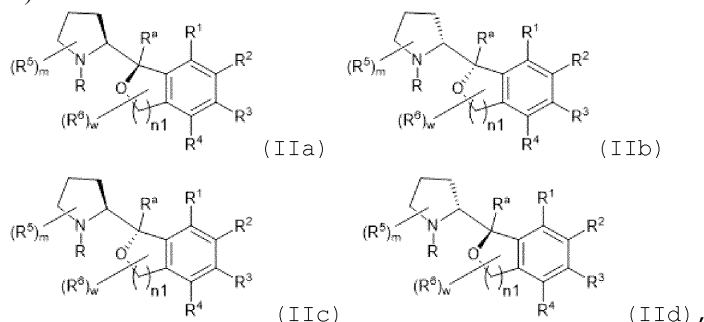
чают -H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -OR<sup>7</sup> или -CN. В некоторых таких вариантах осуществления w=0. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H; R обозначает -H; каждый R<sup>5</sup> обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; каждый R<sup>6</sup> обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; m=0; w=0; и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо обозначают -H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -OR<sup>7</sup> или -CN. В некоторых таких вариантах осуществления два смежных R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-O- или -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H; R обозначает -H; каждый R<sup>5</sup> обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; каждый R<sup>6</sup> обозначает -F или -CH<sub>3</sub>; m=0; w=0 и два смежных R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-O- или -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-.

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению является соединением формулы II



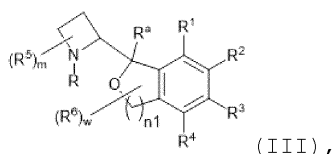
или его фармацевтически приемлемой солью, в котором каждый из m, n<sub>1</sub>, R, R<sup>a</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и w является таким, как описано в вариантах осуществления для формулы I выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере два из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> обозначают -H. В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере три из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> обозначают -H. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H. В некоторых таких вариантах осуществления R обозначает -H. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H, и R обозначает -H. В некоторых таких вариантах осуществления каждый R<sup>5</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H, R обозначает -H, и каждый R<sup>5</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления каждый R<sup>6</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H; R обозначает -H; каждый R<sup>5</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub>; и каждый R<sup>6</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления каждый R<sup>6</sup> обозначают -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H; R обозначает -H; каждый R<sup>5</sup> обозначает -F или -CH<sub>3</sub> и каждый R<sup>6</sup> обозначает -CH<sub>3</sub>. В некоторых таких вариантах осуществления m=0. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H; R обозначает -H; каждый R<sup>5</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub>; каждый R<sup>6</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub> и m=0. В некоторых таких вариантах осуществления w=0. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H; R обозначает -H; каждый R<sup>5</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub>; каждый R<sup>6</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub>; m=0 и w=0. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо обозначают -H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -OR<sup>7</sup> или -CN. В некоторых таких вариантах осуществления w=0. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H; R обозначает -H; каждый R<sup>5</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub>; каждый R<sup>6</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub>; m=0; w=0; и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо обозначают -H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -OR<sup>7</sup> или -CN. В некоторых таких вариантах осуществления два смежных R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-O- или -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-. В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>a</sup> обозначает -H; R обозначает -H; каждый R<sup>5</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub>; каждый R<sup>6</sup> обозначают -F или -CH<sub>3</sub>; m=0; w=0 и два смежных R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-O- или -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-.

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению является соединением формулы (IIa), (IIb), (IIc), или (IId)



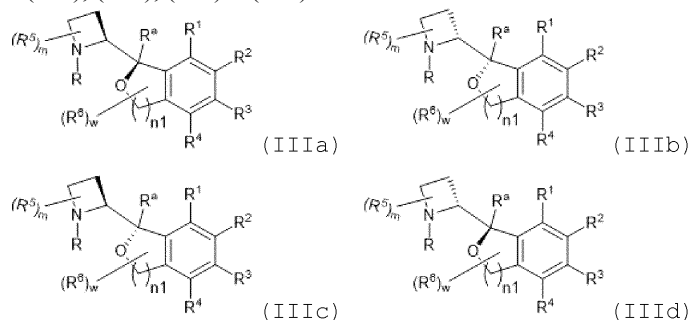
или его фармацевтически приемлемой солью, при условии, как оно описано в вариантах осуществления для формулы I, в котором каждый из m, n<sub>1</sub>, R, R<sup>a</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и w является таким, как описано в вариантах осуществления для формулы I выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, или к его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение формулы I представляет собой соединение формулы III



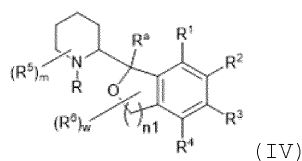
в которой каждый из  $m$ ,  $n1$ ,  $R$ ,  $R^a$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $w$  является таким, как описано в вариантах осуществления для формулы I, выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, выбранному из формул (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId)



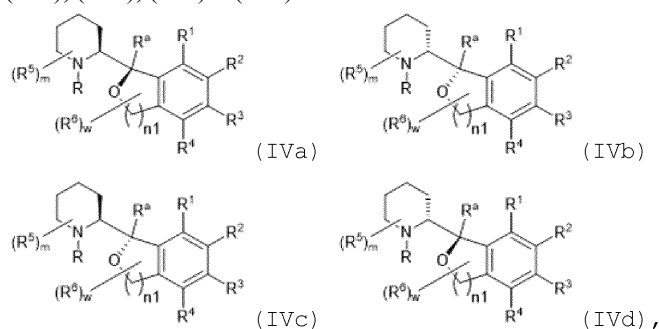
или к его фармацевтически приемлемой соли, в котором каждый из  $m$ ,  $n1$ ,  $R$ ,  $R^a$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $w$  является таким, как описано в вариантах осуществления для формулы I выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, или к его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV



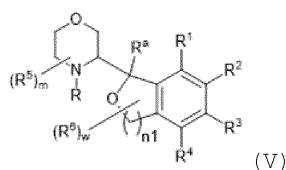
в которой каждый из  $m$ ,  $n1$ ,  $R$ ,  $R^a$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $w$  является таким, как описано в вариантах осуществления для формулы I выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, выбранному из формул (IVa), (IVb), (IVc) и (IVd)



или к его фармацевтически приемлемой соли, в котором каждый из  $m$ ,  $n1$ ,  $R$ ,  $R^a$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $w$  является таким, как описано в вариантах осуществления для формулы I, выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации.

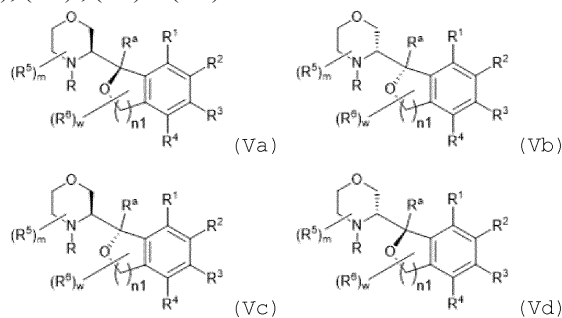
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, или к его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение формулы I представляет собой соединение формулы V



в которой каждый из  $m$ ,  $n1$ ,  $R$ ,  $R^a$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $w$  является таким, как описано в вариантах осуществления для формулы I выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности,

так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, выбранному из формул (Va), (Vb), (Vc) и (Vd)

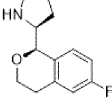
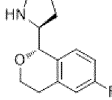
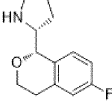
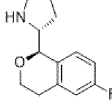
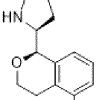
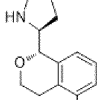
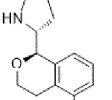
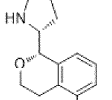
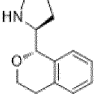
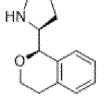
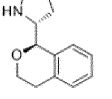
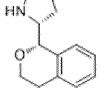
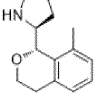
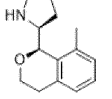


или к его фармацевтически приемлемой соли, в котором каждый из  $m$ ,  $n1$ ,  $R$ ,  $R^a$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $w$  является таким, как описано в вариантах осуществления для формулы I выше, или как описано в вариантах осуществления, как по-отдельности, так и в комбинации.

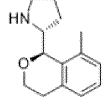
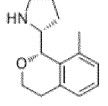
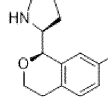
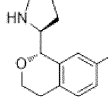
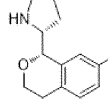
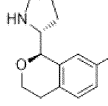
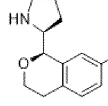
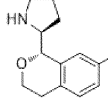
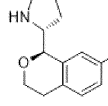
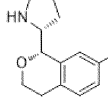
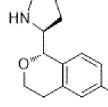
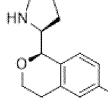
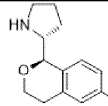
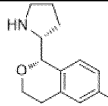
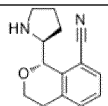
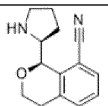
Примеры соединений формулы I приведены в табл. 1, ниже.

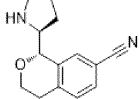
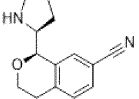
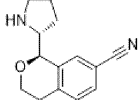
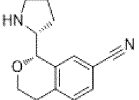
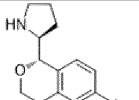
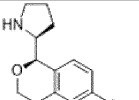
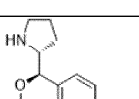
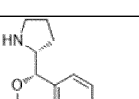
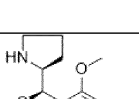
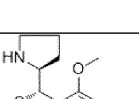
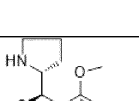
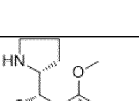
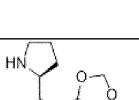
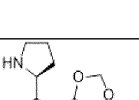
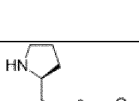
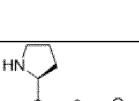
Таблица 1

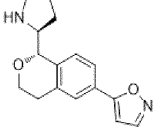
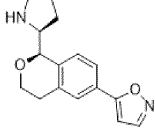
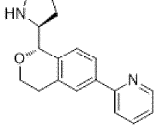
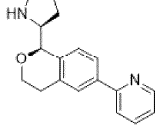
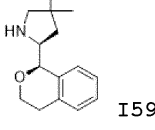
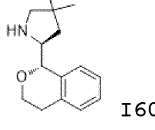
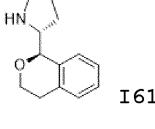
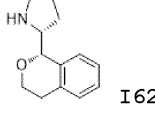
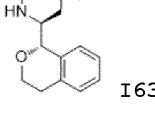
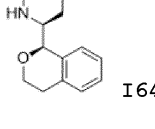
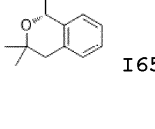
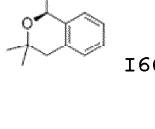
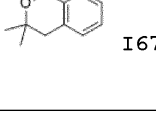
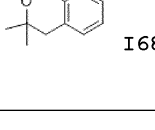
 I1	 I2
 I3	 I4
 I5	 I6
 I7	 I8

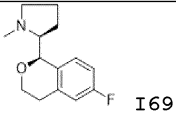
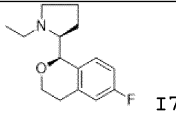
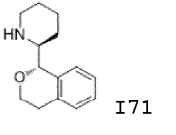
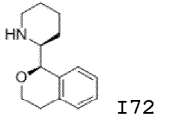
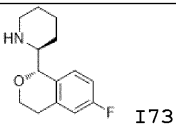
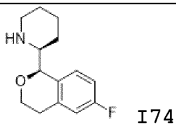
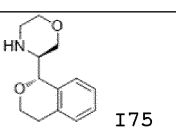
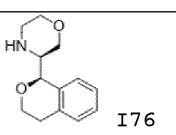
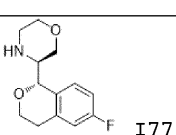
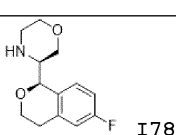
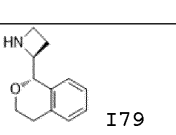
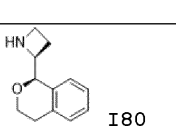
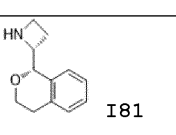
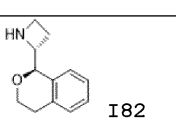
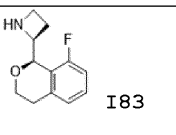
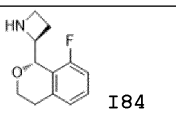
 I9	 I10
 I11	 I12
 I13	 I14
 I15	 I16
 I17	 I18
 I19	 I20
 I21	 I22

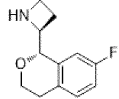
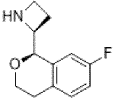
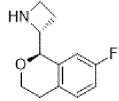
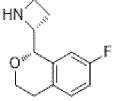
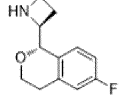
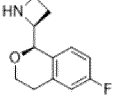
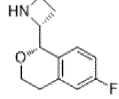
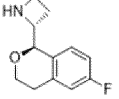
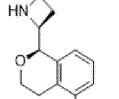
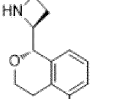
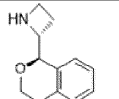
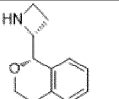
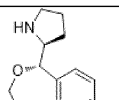
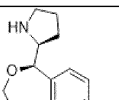


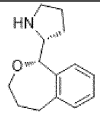
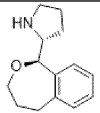
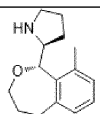
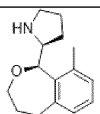
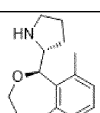
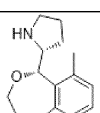
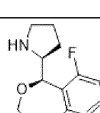
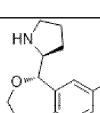
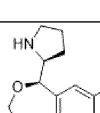
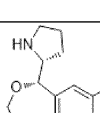
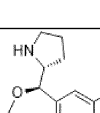
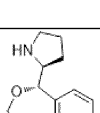
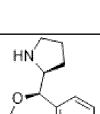
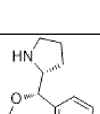
 I23	 I24
 I25	 I26
 I27	 I28
 I29	 I30
 I31	 I32
 I33	 I34
 I35	 I36
 I37	 I38

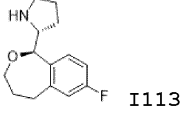
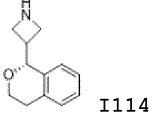
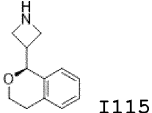
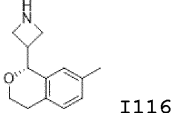
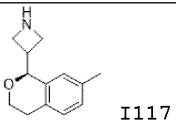
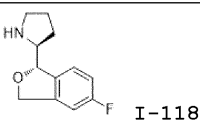
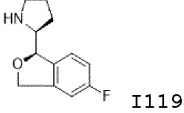
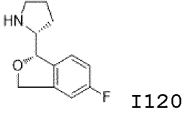
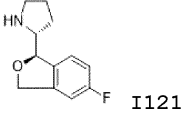
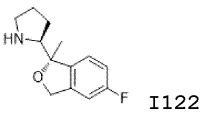
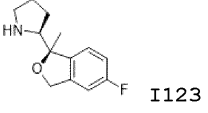
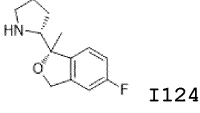
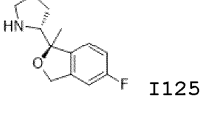
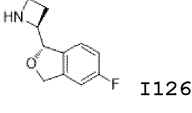
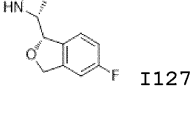
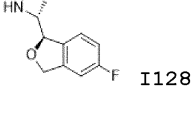
 I39	 I40
 I41	 I-42
 I43	 I44
 I45	 I46
 I47	 I48
 I49	 I50
 I51	 I52
 I53	 I54

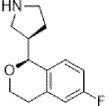
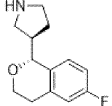
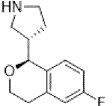
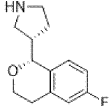
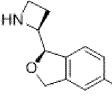
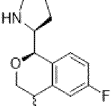
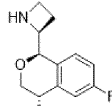
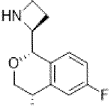
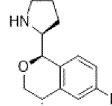
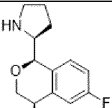
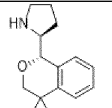
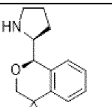
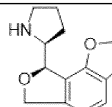
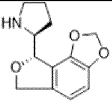
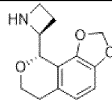
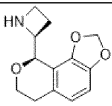
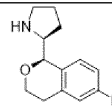
 I55	 I56
 I57	 I58
 I59	 I60
 I61	 I62
 I63	 I64
 I65	 I66
 I67	 I68

 I69	 I70
 I71	 I72
 I73	 I74
 I75	 I76
 I77	 I78
 I79	 I80
 I81	 I82
 I83	 I84

 I85	 I86
 I87	 I88
 I89	 I90
 I91	 I92
 I93	 I94
 I95	 I96
 I97	 I98

 I99	 I100
 I101	 I102
 I103	 I104
 I105	 I106
 I107	 I108
 I109	 I110
 I111	 I112

 I113	 I114
 I115	 I116
 I117	 I-118
 I119	 I120
 I121	 I122
 I123	 I124
 I125	 I126
 I127	 I128

 I-129	 I-130
 I-131	 I-132
 I-133	
 I-134	 I-135
 I-136	 I-137
 I-138	 I-139
 I-140	 I-141
 I-142	 I-143
 I-144	 I-145

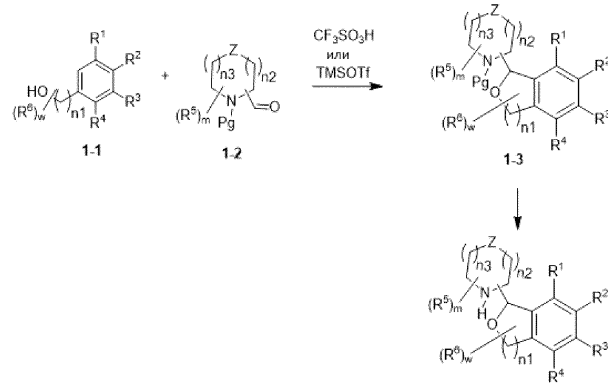
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из изображенных в табл. 1, выше, или к его фармацевтически приемлемой соли.

На схемах ниже показаны Примеры способов синтеза для получения соединений по изобретению. Специалисту понятно, что подходящий подбор реактивов, защитных групп, условий реакции и последовательностей реакций может использоваться для получения соединений по изобретению.

Соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со схемами A-D с использованием подходящих исходных материалов, известных в данной области техники и/или доступных из коммерческого источника. Исходные материалы для схем A-D могут быть получены из коммерчески доступных соединений с использованием процедур и условий, известных в данной области техники.

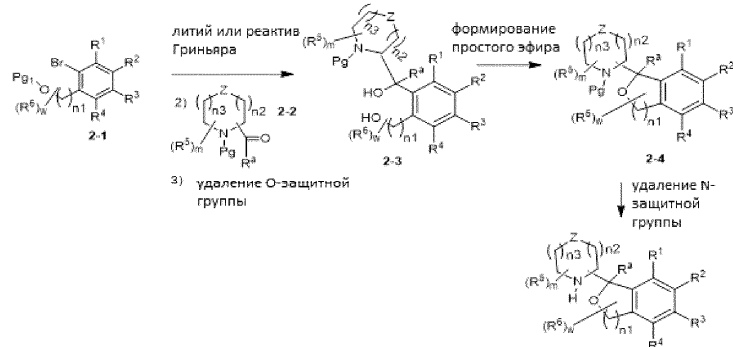


## Схема А



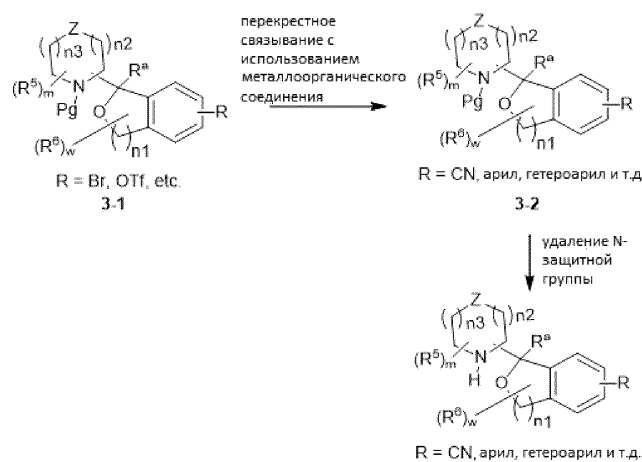
Как показано в схеме А, подходящий гидроксиалкил-замещенный бензол (1-1) вводят в реакцию с подходящим N-защищенным аминокетонем (1-2) в присутствии кислоты или кислоты Льюиса, такой как трифторметансульфоновая кислота или триметилсилил трифторметансульфонат, с получением циклизованного продукта (1-3), который может быть подвергнут удалению защитной группы для получения соединения формулы (I). Хиральная ВЭЖХ может использоваться для разделения энантимеров соединения формулы (I).

## Схема В



Как показано в схеме В, подходящий O-защищенный 1-гидроксиалкил-2-бром-бензол (2-1) обрабатывают литием или реактивом Гриньяра. Сформированный анион вводят в реакцию с подходящим N-защищенным аминокетонем (2-2) с последующим удалением O-защитной группы с помощью подходящего реактива для удаления защитной группы с получением диола (2-3). Циклизация диола (2-3) в циклизованный продукт (2-4) достигается в различных условиях (например,  $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$  с последующей обработкой  $t\text{-BuOK}$ ; обработкой  $\text{TMSOTf}$  и т.д.). Циклизованный продукт (2-4) может быть подвергнут удалению N-защитной группы с получением соединения формулы (I). Хиральная ВЭЖХ может использоваться для разделения энантимеров соединения формулы (I).

## Схема С



Как показано в схеме С, подходящий бром- или OTf-замещенный N-защищенный циклизовал продукт (3-1) превращали в соответствующий CN-, арил- или гетероарил-замещенный продукт (3-2) в различных условиях перекрестного связывания с использованием металлоорганического соединения, известных в данной области техники. Циклизованный продукт (3-2) может быть подвергнут удалению N-защитной группы с получением соединения формулы (I). Хиральная ВЭЖХ может использоваться для

разделения энантимеров соединения формулы (I).



Как показано в Схеме D, подходящий N-незамещенный продукт (4-1) алкилируют в любых условиях восстановительного аминирования, которые, как известно в данной области техники, позволяют получить соответствующее соединение формулы (I).

#### 4. Применение, составление и введение и фармацевтически приемлемые композиции

Согласно другому варианту осуществления, изобретение относится к композиции, включающей соединение по изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, или соль сложного эфира, и фармацевтически приемлемую основу, адъювант или носитель. В некоторых вариантах осуществления количество соединения в композициях по изобретению является таким, которое является эффективным для лечения, профилактики и/или контроля различных неврологических и/или психических расстройств и/или симптомов у пациента. В некоторых вариантах осуществления композицию по изобретению составляют для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композицию по изобретению составляют для перорального введения пациенту.

Термин "пациент", в рамках изобретения, означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или основа" относится к нетоксичному носителю, адъюванту или основе, не нарушающим фармакологическую активность соединения, с которыми их составляют. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или основы, которые могут использоваться в композициях по изобретению, включают ионообменные материалы, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамин сульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный оксид кремния, трисиликат магния, поливинил пирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полипропилен-блок-сополимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

"Фармацевтически приемлемое производное" означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения по изобретению, которое, при введении реципиенту, способно обеспечить, прямо или косвенно, соединение по изобретению или его активный метаболит или остаток.

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, ингаляционным распылением, топически, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин "парентеральный", в рамках изобретения, включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, внутригрудинную, внутриоболочковую, внутripеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию. Предпочтительно, композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций по изобретению могут быть водной или масляной суспензией. Эти суспензии могут быть составлены согласно способам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, как раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут использоваться, можно назвать воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используются в качестве растворяющей или суспендирующей среды.

С этой целью может использоваться любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, могут быть использованы в получении инъекционных составов, как натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие вещества, обычно используемые в составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые сурфактанты, такие как Tween, Span и другие эмульгирующие вещества или усилители биодоступности, обычно используемые в получении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, могут также использоваться

для составления.

Фармацевтически приемлемые композиции по изобретению могут быть перорально введены в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального введения, обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также как правило добавляют лубриканты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул пригодные для использования разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального введения требуются водные суспензии, активный ингредиент может быть объединен с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании могут также быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

Также фармацевтически приемлемые композиции по изобретению могут быть введены в форме суппозиториев для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания вещества с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому будет таять в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. Такие материалы включают масло какао, воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции по изобретению могут также быть введены топическим путем, особенно когда цель лечения включает области или органы, легко доступные при топическом применении, включая заболевания глаз, кожи или нижних отделов кишечника. Подходящие топические составы могут быть легко получены для каждой(го) из этих областей или органов.

Топическое нанесение для нижних отделов кишечника может быть осуществлено в рецептуре ректального суппозитория (см. выше), или в подходящей рецептуре клизмы. Местные чрескожные пластыри могут также использоваться.

Для топического нанесения фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для топического введения соединений по изобретению включают минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, пропиленгликоль, соединение полиоксиэтилена, полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. Также фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в подходящем лосьоне или креме, содержащих активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для глазного использования фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены как микронизированные суспензии в изотоническом стерильном солевом растворе с определенным pH или, предпочтительно, как растворы в изотоническом, стерильном солевом растворе с определенным pH, с консервантом, таким как бензилалконий хлорид, или без него. Также для глазного использования фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в мази, такой как петролатум.

Фармацевтически приемлемые композиции по изобретению могут также быть введены с помощью назального аэрозоля или ингаляцией. Такие композиции получают согласно способам, известным в области фармацевтических составов, и могут быть получены как растворы в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других стандартных растворителей или диспергирующих веществ.

Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции по изобретению составляют для перорального введения. Такие составы могут быть введены с едой или без еды. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по изобретению вводят без еды. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по изобретению вводят с едой.

Количество соединений согласно настоящему изобретению, которое может быть объединено с материалами носителя для получения композиции в стандартной лекарственной форме, варьирует в зависимости от множества факторов, включая получающего лечение хозяина и конкретный способ введения. Предпочтительно, композиции должны быть составлены так, чтобы дозировка от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки соединения согласно настоящему изобретению могла быть введена пациенту, получающему эти композиции.

Нужно также понимать, что конкретная дозировка и режим лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, уровень экскреции, комбинации лекарственных средств и суждение лечащего врача и серьезность конкретного подвергаемого лечению заболевания. Количество соединения согласно настоящему изобретению в композиции будет также зависеть от конкретного соединения в композиции.

### **5. Применение соединений и фармацевтически приемлемые композиции**

В рамках изобретения, термины "лечение" и "лечить" относятся к обращению, облегчению, задержке начала или ингибированию развития заболевания или расстройства или одного или более его симптомов, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение может быть назначено после того, как развились один или несколько симптомов. В других вариантах осуществления лечение может

быть назначено в отсутствие симптомов. Например, лечение может быть назначено пациенту до появления симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов предрасположенности). Лечение может также быть продолжено после того, как симптомы исчезли, например чтобы предотвратить или задержать их рецидив.

Соединения и композиции, в соответствии со способом согласно настоящему изобретению, могут быть введены с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения неврологического или психического расстройства.

В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, в соответствии со способом согласно настоящему изобретению, могут быть введены с помощью любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения неврологического и/или психического расстройства у пациента.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство выбрано из психоза, включая шизофрению (параноидальную, дезорганизованную, кататоническую или недифференцированную), шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, индуцированное психотическое расстройство, психотическое расстройство вследствие общего заболевания и вызванное каким-либо веществом или лекарственным средством (фенциклидин, кетамин и другие диссоциирующие анестетики, амфетамин и другие психостимуляторы и кокаин) психотическое расстройство, психоз, связанный с аффективными расстройствами, кратковременный реактивный психоз, шизоаффективный психоз, расстройства "шизофренического спектра", такие как шизоидное или шизотипическое изменение личности, или болезнь, ассоциированная с психозом (такая как глубокая депрессия, маниакально-депрессивное (биполярное) расстройство, болезнь Альцгеймера и посттравматический стрессовый синдром), включая позитивные, негативные и когнитивные симптомы шизофрении, и другие психозы; когнитивных расстройств, включая деменцию (связанную с болезнью Альцгеймера, ишемией, мультиинфарктную, деменцию, связанную с травмой, сосудистыми проблемами или инсультом, заболеванием ВИЧ, болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона, синдромом Дауна, синдромом Пика, болезнью Крейтцфельда-Якоба, перинатальной гипоксией, другими общими заболеваниями или токсикоманией); делирия, вызывающих расстройство памяти расстройств или возрастного ухудшения когнитивной функции; тревожных расстройств, включая острое стрессовое расстройство, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, синдром навязчивых состояний, паническую атаку, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство, вызванное разлукой, социальную фобию, специфическую фобию, тревожное расстройство, вызванное каким-либо веществом, и тревожность вследствие общего заболевания; расстройств, связанных с каким-либо веществом, и аддиктивного поведения (включая вызванный каким-либо веществом делирий, персистирующую деменцию, персистирующее амнестическое расстройство, психотическое расстройство или тревожное расстройство; толерантности, зависимости или отмены вещества, включая спирт, амфетамины, марихуану, кокаин, галлюциногены, летучие вещества наркотического действия, никотин, опиоиды, фенциклидин, седативные средства, снотворные средства или транквилизаторы); ожирения, булимии и компульсивных расстройств пищевого поведения; биполярных расстройств, расстройств настроения, включая депрессивные расстройства; депрессии, включая униполярную депрессию, сезонную депрессию и послеродовую депрессию, предменструальный синдром (PMS) и предменструальное дисфорическое расстройство (PDD), расстройства настроения вследствие общего заболевания и расстройства настроения, вызванные каким-либо веществом; нарушений способности к обучению, первазивных расстройств развития, включая аутичное расстройство, расстройств внимания, включая нарушение дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), и расстройства поведения; таких расстройств как аутизм, депрессия, доброкачественная забывчивость, нарушений способности к обучению детского возраста и закрытая черепно-мозговая травма; двигательных расстройств, включая акинезы и акинетико-ригидные синдромы (включая болезнь Паркинсона, лекарственный паркинсонизм, постэнцефалитный паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, множественную системную атрофию, кортикобазальную дегенерацию, комплексную деменцию паркинсонизм-ALS и кальцификацию базальных ганглиев), индуцированный лекарственными средствами Паркинсонизм (такой как нейролептик-индуцированный паркинсонизм, злокачественный нейролептический синдром, нейролептик-индуцированная острая дистония, нейролептик-индуцированная острая акатизия, нейролептик-индуцированная поздняя дискинезия и индуцированный лекарственными средствами постуральный тремор), синдром Жиля де ла Туретта, эпилепсию, мышечные спазмы и расстройства, связанные с мышечной спастичностью или мышечной слабостью, включая тремор; дискинезий {включая тремор при индуцированной лекарственным средством, например, L-DOPA, дискинезий (такой как тремор покоя, постуральный тремор, интенционный тремор), хорею (такую как хорея Сиденхэма, болезнь Гентингтона, доброкачественная наследственная хорея, нейроакантоцитоз, симптоматическая хорея, лекарственная хорея и гемибаллизм), миоклонус (включая генерализованный миоклонус и фокальный миоклонус), тики (включая простые тики, сложные тики и симптоматические тики) и дистонию (включая генерализованную дистонию, такую как идиопатическая дистония, лекарственная дистония, симптоматическая дистония и пароксимальная дистония, и фокальную дистонию, такую как блефароспазм, оромандибулярная дистония, спазматическая дисфония, спастическая кривошея, осевая дистония, дистонический писчий

спазм и гемиплегическая дистония}); недержания мочи; повреждения нейронов, включая поражение зрения, ретинопатию или макулярную дегенерацию глаза, шум в ушах, ухудшение и потерю слуха и отек мозга; рвоты; и нарушений сна, включая бессонницу и нарколепсию.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство является болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, депрессией, ухудшением когнитивной функции, инсультом, шизофренией, синдромом Дауна или эмбриональным алкогольным синдромом. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство является болезнью Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство является болезнью Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство является депрессией. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство является ухудшением когнитивной функции. В некоторых вариантах осуществления ухудшение когнитивных функций является когнитивной дисфункцией, связанной с депрессией, например, большим депрессивным расстройством. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство является инсультом. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство является шизофренией. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство является синдромом Дауна. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство является эмбриональным алкогольным синдромом.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство подразумевает недостаточность в познавательных способностях (познавательные области, как определено DSM-5: сложное внимание, исполнительная функция, изучение и память, язык, перцептивно-моторная деятельность, социальное познание). В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство связано с дефицитом в сигнальных путях допамина. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство связано с дисфункцией базальных ганглиев. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство связано с разрегулированной двигательной активностью. В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психическое расстройство связано с ухудшением функционирования префронтальной коры.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов неврологического и/или психического расстройства, как описано здесь. Такие расстройства включают расстройства настроения, включая биполярное расстройство типа I, биполярное расстройство типа II, биполярную депрессию, манию, циклотимическое расстройство, индуцированные каким-либо веществом/лекарственным средством биполярные и связанные расстройства, биполярное и связанное расстройство вследствие другого заболевания, другое специфическое биполярное и связанное расстройство и неспецифические биполярные и связанные расстройства; психотические расстройства, включая шизофрению, расстройство шизофренического спектра, острую шизофрению, хроническую шизофрению, NOS шизофрению, шизоидное расстройство личности, шизотипическое изменение личности, бредовое расстройство, психоз, психотическое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, индуцированное психотическое расстройство, психотическое расстройство вследствие общего заболевания, лекарственный психоз (например, кокаин, спирт, амфетамин), шизоаффективное расстройство, агрессия, делирий, психоз при болезни Паркинсона, эксцитативный психоз, синдром Туретта и органический или NOS психоз; депрессивные расстройства, включая дисрегулируемое расстройство настроения, большое депрессивное расстройство (MDD) (включая большой депрессивный эпизод), дистимию, персистирующее депрессивное расстройство (dysthymia), резистентную к лечению депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство, индуцированное каким-либо веществом/лекарственным средством депрессивное расстройство, депрессивное расстройство вследствие другого заболевания, другое специфическое депрессивное расстройство и неспецифическое депрессивное расстройство; тревожные расстройства, включая тревожное расстройство, вызванное разлукой, селективный мутизм, специфическую фобию, социальное тревожное расстройство (социальная фобия), паническое расстройство, спецификатор панической атаки, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, индуцированное каким-либо веществом/лекарственным средством тревожное расстройство, тревожное расстройство вследствие другого заболевания, другое специфическое тревожное расстройство и неспецифическое тревожное расстройство; связанные со стресс-фактором расстройства, включая реактивное расстройство привязанностей, расторможенное расстройство социальных функций, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), острое стрессовое расстройство и расстройства адаптации; и другие расстройства, включая токсикоманию или зависимость (например, никотин, спирт, кокаин), привыкание, расстройства пищевого поведения, расстройство поведения, эпилептиформные припадки, головокружение, эпилепсию, агитацию, агрессию, нейродегенеративное заболевание, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, дискинезии, болезнь Гентингтона, деменцию, предменструальную дисфорию; и синдром дефицита внимания (ADD) и нарушения нервно-психического развития, включая расстройство дефицита внимания и гиперактивности (ADHD)), аутизм, расстройство аутистического спектра, синдром навязчивых состояний, боль (например, нейропатическая боль, сенсibilизация, сопровождающая невропатическую боль, и воспалительная боль), фибромиалгию, мигрень, ухудшение когнитивных функций, двигательное расстройство, синдром беспокойных ног (RLS), рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Ген-

тингтона, дискинезии при рассеянном склерозе, расстройство сна, апноэ сна, нарколепсию, повышенную сонливость в дневное время, синдром смены часовых поясов, снотворный побочный эффект лекарственных средств, бессонницу, половую дисфункцию, артериальную гипертензию, рвоту, болезнь Lesche-Nyhanе, болезнь Вилсона и хорею Гентингтона. В некоторых вариантах осуществления неврологические и/или психические расстройства включают агитацию и агрессию. В некоторых вариантах осуществления агитация и агрессия связаны с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и/или аутизмом. В некоторых вариантах осуществления неврологические и/или психические расстройства являются синдромом навязчивых состояний и связанными расстройствами (например, дисморфобия, патологическое накопительство, трихотилломания, расстройство экскорации). В некоторых вариантах осуществления неврологические и/или психические расстройства являются дисруптивными расстройствами, расстройствами перемешивания и расстройствами поведения, включая оппозиционно-вызывающее расстройство, интермиттирующее эксплозивное расстройство, расстройство поведения, антиобщественное изменение личности, пироманию, клептоманию, другое специфическое дисруптивное расстройство, расстройство перемешивания и расстройство поведения, неспецифическое дисруптивное расстройство, расстройство перемешивания и расстройство поведения.

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; расстройства, связанные со сном (например, апноэ сна, бессонница, нарколепсия, катаплексия), включая расстройства сна, вызванные психиатрическими состояниями; синдром хронической усталости; тревожные состояния (например, общее тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство); обсессивно-компульсивное расстройство; постменопаузные вазомоторные симптомы (например, приливы, ночная потливость); нейродегенеративное заболевание (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофический склероз); маниакальное расстройство; дистимическое расстройство и ожирение.

В некоторых вариантах осуществления депрессивное расстройство связано с острой суицидальностью или суицидальным мышлением. Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами США внедрило метку "черного ящика", указывающую, что антидепрессанты могут увеличивать риск суицидальных мыслей и поведения у некоторых детей, подростков и молодых совершеннолетних (до возраста 24) с депрессивным расстройством, таким как MDD. В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению не увеличивает риск суицидальных мыслей и/или поведения у детей, подростков и/или молодых совершеннолетних с депрессивным расстройством, например, с MDD. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов депрессивного расстройства (например, MDD) у детей, подростков и/или молодых совершеннолетних, не увеличивая риск суицидальных мыслей и/или поведения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов, включая сенильную деменцию, деменцию типа болезни Альцгеймера, потерю способности к познанию, потерю памяти, амнезию/амнестический синдром, расстройства сознания, кому, снижение внимания, расстройство речи, синдром Леннокса и гиперкинетический синдром.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов нейропатической боли, включая постгерпетическую (или послелешайную) невралгию, рефлекторную симпатическую дистрофию/каузалгию или травму нерва, фантомную боль, синдром запястного канала и периферическую невропатию (такую как диабетическая невропатия или невропатия, являющаяся результатом хронического употребления алкоголя).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов, включая ожирение; мигрень или головную боль; и половую дисфункцию, у мужчин или женщин, включая, без ограничения, половую дисфункцию, вызванную психологическими и/или физиологическими факторами, эректильную дисфункцию, преждевременную эякуляцию, влагиальную сухость, отсутствие полового возбуждения, неспособность к достижению оргазма и психосексуальную дисфункцию, включая, без ограничения, подавленное половое влечение, подавленное половое возбуждение, подавленный женский оргазм, подавленный мужской оргазм, функциональную диспареунию, функциональный вагинизм и атипичную психосексуальную дисфункцию.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу подавления быстрого движения глаз (REM) как во время сна, так и во время дневного эквивалента.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу подавления или устранения патологических или чрезмерных REM ночью или во время дневного эквивалента.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или более симптомов, включая катаплексию (внезапные непроизвольные временные приступы мышечной слабости или паралича при бодрствовании); расстройство ночного сна/фрагментацию сна, связанную с нарколепсией или другими состояниями; бессонницу, связанную с нарколепсией или другими состояниями; гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации, связанные с нарколепсией или другими состояниями; и чрезмерную дневную сонливость, связанную с нарколепсией, апноэ сна или расстрой-

ством, связанным со сменным графиком работы, и другими заболеваниями, такими как рак, синдром хронической усталости и фибромиалгия.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения неврологического и/или психического расстройства, описанного здесь, включающему введение соединения по изобретению в сочетании с одним или более фармацевтическими агентами. Подходящие фармацевтические агенты, которые могут использоваться в сочетании с соединениями согласно настоящему изобретению, включают лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, лекарственные средства для лечения болезни Альцгеймера, антидепрессанты, нейролептики, стабилизаторы настроения, противоишемические средства, депрессанты ЦНС, антихолинергические средства и ноотропные лекарственные средства. В некоторых вариантах осуществления подходящие фармацевтические агенты являются транквилизаторами.

Подходящие лекарственные средства для лечения Паркинсона включают допаминзамещающую терапию (например, L-DOPA, карбидопа, ингибиторы COMT, такие как энтакапон), агонисты допамина (например, агонисты D1, агонисты D2, смешанные агонисты D1/D2; бромокриптин, перголид, каберголин, ропинирол, прамипексол или апоморфин в комбинации с домперидоном), антагонисты гистамина H2 и ингибиторы тираминазы, такие как селегилин и транилципрмин.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут использоваться в сочетании с леводопой (с или без селективного ингибитора экстрацеребральной декарбоксилазы, такого как карбидопа или бенсеразид), антихолинергическими средствами, такими как бипериден (в случае необходимости в форме его гидрохлоридной или лактатной соли) и тригексифенидил (бензгексил) гидрохлорид, ингибиторами COMT, такими как энтакапон, ингибиторами MAO A/B, антиоксидантами, антагонистами рецептора аденозина A2a, холинергическими агонистами, антагонистами рецептора NMDA, антагонистами рецептора серотонина и агонистами рецептора допамина, такими как алентемол, бромокриптин, фенолдопам, лисурид, наксаголид, перголид и прамипексол. Следует понимать, что агонист допамина может быть в форме фармацевтически приемлемой соли, например, алентемол гидробромида, бромокриптин мезилата, фенолдопам мезилата, наксаголид гидрохлорида и перголид мезилата. Лисурид и прамипексол обычно используются в несолевой форме.

Подходящие лекарственные средства для лечения болезни Альцгеймера включают ингибиторы бета-секретазы, ингибиторы гамма-секретазы, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, NSAID, включая ибупрофен, витамин E и антиамилоидные антитела. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство для лечения болезни Альцгеймера представляет собой мемантин.

Подходящие антидепрессанты и анксиолитики включают ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (включая трициклические соединения третичного амина и трициклические соединения вторичного амина), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), ингибиторы тираминазы (MAOI), обратимые ингибиторы тираминазы (RIMA), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI), ингибиторы обратного захвата серотонина, норэпинефрина и допамина, антагонисты релизинг-фактора адреноректорного гормона (CRF), антагонисты  $\alpha$ -адреноректорного рецептора, антагонисты рецептора нейрокинина-1, атипичные антидепрессанты, бензодиазепины, агонисты или антагонисты 5-HT1A, особенно частичные агонисты 5-HT1A и антагонисты релизинг-фактора адреноректорного гормона (CRF).

Конкретные подходящие антидепрессанты и анксиолитики включают амитриптилин, кломипрамин, доксефин, имипрамин и тримипрамин; амоксапин, десипрамин, циталопрам, эсциталопрам, мапротилин, нортриптилин и протриптилин; флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин; изокарбоксазид, фенелзин, транилципрмин и селегилин; моклобемид; венлафаксин; десфенлафаксин; дулоксетин; апрепитант; бупропион, мirtазапин, вилазодон, литий, нефазодон, тразодон и виллоксазин; алпразолам, хлордиазепоксид, клоназепам, хлоразепат, диазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам и празепам; буспирон, флесиноксан, гепирон и ипсапирон и их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления подходящий антидепрессант и анксиолитики являются тианептином или его фармацевтически приемлемыми солями.

Подходящие нейролептики и стабилизаторы настроения включают антагонисты D2, антагонисты 5HT2A, атипичные нейролептики, литий и противосудорожные средства.

Конкретные подходящие нейролептики и стабилизаторы настроения включают хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, амисулприд, хлорпромазин, перфеназин, тиоридазин, трифлуопиразин, арипипразол, асенапин, клозапин, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, zipрасидон, лурасидон, флулентиксол, левомепромазин, перициазин, перфеназин, пимозид, прохлорперазин, цуклопентиксол, оланзапин и флуоксетин, литий, карбамазепин, ламотригин, вальпроевую кислоту и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут использоваться в комбинации с другими методами лечения. Подходящие методы лечения включают психотерапию, когнитивную поведенческую терапию, электрошоковую терапию, транскраниальную магнитную стимуляцию, стимуляцию блуждающего нерва и глубокую стимуляцию головного мозга.

Точное требуемое количество варьирует от пациента к пациенту, в зависимости от вида, возраста и

общего состояния пациента, серьезности инфекции, конкретного агента, способа его введения и т.п. Соединения по изобретению предпочтительно составляют в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Выражение "стандартная лекарственная форма" в рамках изобретения относится к физически дискретной единице агента, подходящего для получающего лечения пациента. Будет понято, однако, что общее ежедневное использование соединений и композиции согласно настоящему изобретению будут назначены лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного пациента или организма будет зависеть от множества факторов, включая подвергаемое лечению расстройство и серьезность расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; время введения, пути введения и уровень экскреции конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным используемым соединением, и подобные факторы, известные в области медицины.

Фармацевтически приемлемые композиции по изобретению могут быть введены человеку и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестерально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, топически (как порошки, мази или капли), буккально, в форме перорального или назального спрея и т.п., в зависимости от серьезности подвергаемой лечению инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть введены перорально или парентерально на уровнях дозировки от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг и предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 25 мг/кг массы тела пациента в сутки, один или несколько раз в день, для получения желаемого терапевтического эффекта.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутилен гликоль, диметилформамид, масла (в частности, семени хлопчатника, арахисовое, кукурузное, зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирной кислоты и сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты и отдушки.

Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть составлены согласно известному уровню техники с помощью подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также быть стерильным инъекционным раствором, суспензией или эмульсией в нетоксичном парентеральном приемлемом разбавителе или растворителе, например, в форме раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут использоваться, можно назвать воду, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, нелетучие масла обычно используются в качестве растворяющей или суспендирующей среды. С этой целью может использоваться любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, используются в получении инъекционных препаратов.

Инъекционные составы могут стерилизоваться, например, фильтрацией через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих веществ в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерилизованной воде или другой стерильной инъекционной среде до использования.

Для пролонгации эффекта соединения согласно настоящему изобретению часто желательно замедлить абсорбцию соединения после подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто при помощи жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с низкой водорастворимостью. Скорость абсорбции соединения тогда зависит от его скорости растворения, что, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристаллов. Альтернативно, замедленная абсорбция парентерально введенной формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в масляном носителе. Инъекционные формы депо получают путем формирования микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения соединения к полимеру и природы конкретного используемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные составы депо также получают путем захвата соединения в липосомах или микроэмульсиях, которые совместимы с тканями тела.

Композиции для ректального или вагинального введения являются предпочтительно суппозиториями, которые могут быть получены путем смешивания соединений по изобретению с подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре среды, но жидкими при темпера-



туре тела и поэтому тают в прямой кишке или в полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальций фосфат и/или а) наполнителями или экстендерами, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремневая кислота, б) связующими, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, в) увлажнителями, такими как глицерин, д) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, е) ингибиторами растворения, такими как парафин, ф) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые основания, г) смачивающими агентами, таких как, например, цетиловый спирт и глицерин моностеарат, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и и) лубрикантами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурил сульфат натрия, и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственная форма может также включать буферные вещества.

Твердые композиции подобного типа могут также использоваться как наполнители в мягких и твердых желатиновых капсулах, заполненных с использованием таких эксципиентов как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.п. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, известные в области составления фармацевтических средств. Они могут в случае необходимости содержать рентгеноконтрастные вещества и могут также представлять собой композиции, которые высвобождают активный ингредиент(ы) только, или селективно, в определенной части кишечника, в случае необходимости, пролонгированным образом. Примеры заливочных композиций, которые могут использоваться, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа могут также использоваться как наполнители в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.п.

Активные соединения могут также быть в микроинкапсулированной форме с одним или более эксципиентами, как отмечено выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и капсулами, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение, и другие покрытия, известные в области составления фармацевтических средств. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также включать, в рамках обычной практики, дополнительные вещества помимо инертных разбавителей, например, таблеточные лубриканты и другие таблетизирующие вспомогательные вещества, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственные формы могут также включать буферные вещества. Они могут в случае необходимости содержать рентгеноконтрастные вещества и могут также представлять собой композиции, которые высвобождают активный ингредиент(ы) только, или селективно, в определенной части кишечника, в случае необходимости, пролонгированным образом. Примеры заливочных композиций, которые могут использоваться, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для топического или чрескожного введения соединения по изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляционные препараты или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Глазной состав, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как находящиеся в рамках этого изобретения. Кроме того, в настоящем изобретении рассматривается использование трансдермальных пластырей, имеющих дополнительное преимущество в том, что они обеспечивают контролируемую доставку соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или распределения соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции могут также использоваться для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать либо путем обеспечения мембраны для контроля скорости, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подвергаемого лечению, дополнительные терапевтические агенты, обычно используемые для лечения этого состояния, могут быть введены в комбинации с соединениями и композициями по изобретению. В рамках изобретения, дополнительные терапевтические агенты, обычно используемые для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как "подходящие для заболевания или состояния, подвергаемого лечению".

В некоторых вариантах осуществления комбинация 2 или более терапевтических агентов может быть введена вместе с соединениями по изобретению. В некоторых вариантах осуществления комбинация 3 или более терапевтических агентов может быть введена с соединениями по изобретению.

Другие примеры агентов, с которыми могут также быть скомбинированы соединения по изобретению, включают витамины и пищевые добавки, противорвотные средства (например, антагонисты рецеп-

тора 5-НТЗ, антагонисты допамина, антагонисты рецептора NK1, антагонисты гистаминового рецептора, каннабиноиды, бензодиазепины или антихолинергические средства), агенты для лечения рассеянного склероза (MS), такие как бета интерферон (например, Avonex® и Rebif®), Сорахоне® и митоксантрон; лекарственные средства для лечения астмы, такие как альбутерол и Singulair®; противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды, блокаторы TNF, IL-1 RA, имуран и сульфасалазин; иммуномодуляторы и иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолат мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, имуран и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы MAO, интерфероны, антиконвульсанты, блокаторы ионного канала, рилузол, средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания, такие как бета-блокаторы, ингибиторы ACE, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевого канала и статины, фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина, секвестранты желчной кислоты и ниацин; средства для лечения заболевания печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; средства для лечения нарушений кровоснабжения, такие как кортикостероиды, антилейкозные агенты и факторы роста; средства для лечения иммунодефицитов, такие как гамма-глобулин; и антидиабетические агенты, такие как бигуаниды (метформин, фенетилбигуанид, буформин), тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон, троглитазон), сульфонилмочевина (толбутамид, ацетогексамид, толазамид, хлорпропамид, глипизид, глибурид, глимепирид, гликлазид), меглитиниды (репаглинид, натеглинид), ингибиторы альфа-глюкозидазы (миглитол, акарбоза), миметики инкретина (эксенатид, лираглутид, таспоглутид), аналоги желудочного ингибиторного пептида, ингибиторы DPP4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин), аналоги амилина (прамлинтид) и инсулин и аналоги инсулина.

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с антисмысловым агентом, моноклональным или поликлональным антителом или терапевтической siРНК.

Эти дополнительные агенты могут быть введены отдельно от содержащей соединение по изобретению композиции как часть режима многократного введения. Также эти агенты могут быть частью единственной лекарственной формы, смешанной вместе с соединением по изобретению в единственной композиции. При введении как часть режима многократного введения, эти два активных вещества могут быть введены одновременно, последовательно или в течение промежутка времени друг от друга, обычно в течение пяти часов друг от друга.

В рамках изобретения термин "комбинация", "скомбинированы" и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с этим изобретением. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных лекарственных формах или вместе в единой лекарственной форме. Соответственно настоящее изобретение относится к единой лекарственной форме, включающей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительное терапевтическое вещество и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или основу.

Количество как соединения по изобретению, так и дополнительного терапевтического агента (в композициях, включающих дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которое может быть скомбинировано с материалами носителя для получения единственной лекарственной формы, варьирует в зависимости от получающего лечение хозяина и конкретного способа введения. Предпочтительно, композиции по изобретению должны быть составлены так, чтобы дозировка от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки соединения по изобретению могла быть введена.

В композициях, включающих дополнительный терапевтический агент, этот дополнительный терапевтический агент и соединение по изобретению могут действовать синергически. Поэтому количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях может быть меньше, чем требуемое в монотерапии, в которой используют только этот терапевтический агент. В таких композициях может быть использована дозировка от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки дополнительного терапевтического агента.

Количество дополнительного терапевтического агента в композициях по изобретению составляет не больше, чем количество, которое обычно вводят в композиции, включающей этот терапевтический агент как единственное активное вещество. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в композициях, раскрытых в настоящем изобретении, составляет от приблизительно 50 до 100% количества, обычно вводимого в композицию, включающую этот агент как единственное терапевтически активное вещество.

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

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 психического расстройства.

### Примеры

Как показано в примерах ниже, в некоторых вариантах осуществления соединения получали согласно следующим процедурам. Следует понимать, что, несмотря на то, что в общих способах показан синтез некоторых соединений согласно настоящему изобретению, следующие способы и другие способы, известные специалисту в данной области техники, могут быть применены ко всем соединениям и подклассам и разновидностям каждого из этих соединений, как описано здесь.

В примерах ниже, если не указано иное, все температуры приведены в градусах Цельсия, и все части и проценты являются весовыми. Реагенты были приобретены от коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich Chemical Company, и использовались без дополнительной очистки, если не указано иное. Реагенты получали, осуществляя стандартные описанные в литературе процедуры, известные специалисту в данной области техники. Все растворители, требующие очистки или высушивания, обрабатывали с помощью стандартных методов, известных специалисту в данной области техники, если не указано иное.

Реакции, описанные ниже, обычно проводили при температуре среды, если не указано иное. Реакционные колбы были оснащены резиновыми септами для введения субстратов и реактивов через шприц. Аналитическую тонкослойную хроматографию (TLC) осуществляли с использованием предварительно покрытых силикагелем планшетов со стеклянным дном (Merck Art 5719) и элюировали с подходящими отношениями растворителей (об./об.). Реакции тестировали с использованием TLC или LCMS и завершали на основании потребления исходного материала. Визуализацию планшетов TLC осуществляли с УФ облучением (длина волны 254) или с подходящим растворителем для визуализации TLC, таким как основной водный раствор  $\text{KMnO}_4$ , активированный нагреванием. Флэш-хроматографию (см., например, Still et al., J. Org. Chem., 43: 2923 (1978)) осуществляли с использованием силикагеля 60 (Merck Art 9385) или различных систем MPLC.

Структуры соединений в примерах ниже подтверждали одним или более следующих способов: спектроскопия протонного магнитного резонанса, массовая спектроскопия и температура плавления. Спектры протонного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯМР) определяли с помощью спектрометра ЯМР, настроенного на напряженность поля 400 МГц. Химические сдвиги показаны в форме значений дельта ( $\delta$ ), приведенных в частях на миллион (ppm) относительно внутреннего стандарта, такого как тетраметилсилан (TMS). Альтернативно, спектры  $^1\text{H}$  ЯМР представлены сигналами от остаточных протонов в дейтерированных растворителях следующим образом:  $\text{CDCl}_3=7,25$  частей на миллион;  $\text{DMSO-d}_6=2,49$  части на миллион;  $\text{C}_6\text{D}_6=7,16$  частей на миллион;  $\text{CD}_3\text{OD}=3,30$  части на миллион. Пиковые мультиплетности определяются следующим образом: с, синглет; д, дублет; дд, дублет дублетов; т, триплет; дт, дублет триплетов; к, квартет; квинт., квинтет; септ., септет; ушир., уширенный; и м, мультиплет. Константы сочетания даны в герц (Гц). Данные масс-спектров (MS) были получены с помощью масс-спектрометра с АРСИ или ESI ионизацией.

В рамках изобретения, и если не указано иное, "Me" означает метил, "Et" означает этил, "Ac" означает ацетил, "BINAP" означает 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, "реактив Десс-Мартин" означает 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он, "DCM" означает дихлорметан, "DIEA" означает диизопропилэтиламин, "DMF" означает диметилформамид, "EDCI" означает N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид, "EtOAc" означает этилацетат, "EtOH" означает этанол, "HATU" означает O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат, "HOBT" означает гидроксibenзотриазол, "m-CPBA" означает 3-хлор-пербензойную кислоту, "MeCN" означает ацетонитрил, "MeOH" означает метанол, "PE" означает петролейный эфир, "RT" или "rt" означает комнатную температуру, "t-BuOH" означает трет-бутанол, "t-BuONa" означает трет-бутоксид натрия, "TBDMSCl" означает трет-бутилдиметилсилил хлорид, "TEA" означает триэтиламин, "THF" означает тетрагидрофуран, "TMSI" означает йодтриметилсилан, "Xantphos" означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, "ч" означает час(ы), "мин." означает минуту(ы), "кат." означает катализатор, "водн." означает водный раствор, и "TFA" означает трифторуксусную кислоту.

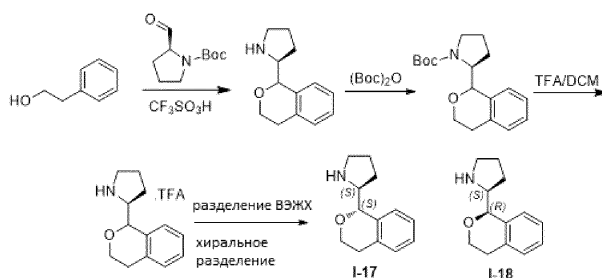
Пример 1. Получение соединений

Пример 1.1.

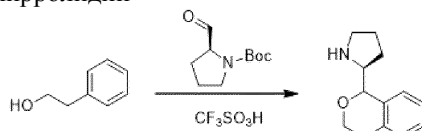
Процедура А.

Некоторые соединения по изобретению получали, выполняя процедуру, иллюстрируемую в примере 1,1,1.

Пример 1.1.1. (S)-2-(S)изохроман-1-ил)пирролидин (I-17) и (S)-2-(R)изохроман-1-ил)пирролидин (I-18).

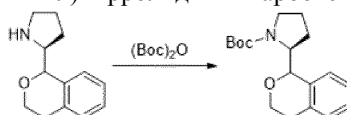


(a) (2S)-2-(изохроман-1-ил) пирролидин



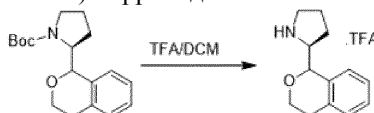
К смеси 2-фенилэтанола (2 г, 16,38 ммоль) и (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (6,52 г, 32,76 ммоль) при 0°C медленно добавляли трифторметансульфовую кислоту (3 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 ч добавляли воду со льдом (50 мл). Смесь экстрагировали смесью дихлорметан/MeOH (10:1, 50 мл × 3). Органические слои объединяли, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта (2,65 г) в форме коричневого масла. ESI:  $m/z=204$   $[M+H]^+$ .

(b) (2S)-трет-бутил-2-(изохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



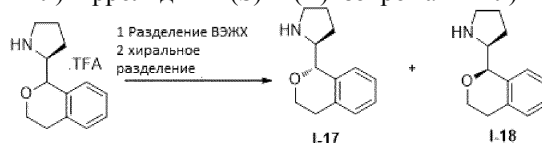
К сырому (2S)-2-(изохроман-1-ил)пирролидину (2,65 г, 13 ммоль), полученному выше, добавляли воду (50 мл), гидроксид натрия (1 г, 26 ммоль) и затем ди-трет-бутил бикарбонат (5,69 г, 26 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл × 3) и органические слои объединяли, высушивали и концентрировали. Сырой продукт очищали гелехроматографией на колонках с обратной фазой (элюируя смесью вода/CH<sub>3</sub>CN=100: 65, 0,01% NH<sub>4</sub>OH) с получением желаемого соединения (3,65 г в форме бесцветного масла).

(c). Соль TFA (2S)-2-(изохроман-1-ил) пирролидина



К раствору TFA (5 мл) в метиленхлориде (20 мл) добавляли (2S)-трет-бутил-2-(изохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (3, 65 г, 12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и растворитель удаляли для получения сырого продукта 2,3 г в форме бесцветного масла. MS (ESI):  $m/z=204$   $[M+H]^+$ .

(d). (S)-2-(S)изохроман-1-ил)пирролидин и (S)-2-(R)изохроман-1-ил)пирролидин

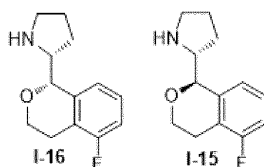


Смесь с предыдущей стадии (1,95 г, 9,6 ммоль) очищали и разделяли преп. ВЭЖХ в водном растворе 0,01% TFA с получением двух диастереоизомеров, которые отдельно далее очищали хиральной ВЭЖХ с помощью Колонки: АУ-Н (250\*4,6 мм 5 мкм) и мобильной фазы: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=90: 10 с получением (S)-2-(S)изохроман-1-ил)пирролидина (желтое масло 86 мг, R.T.: 7,042 минут, эи%: 98%) и (S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-ил)пирролидин (желтое масло 360 мг, R.T.: 7,408 минут, эи%: 100%).

<sup>1</sup>H ЯМР (S)-2-(S)изохроман-1-ил)пирролидин (I-17)(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26-7,11 (м, 4H), 4,78 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,24-4,20 (м, 1H), 3,79-3,76 (тд, J1= 10,8, J2= 3,5 Гц, 1H), 3,59-3,57 (тд, J1= 7,5, J2= 3,9 Гц, 1H), 3,11-2,98 (м, 2H), 2,79-2,76 (м, 1H), 2,69-2,65 (м, 1H), 2,28 (с, 1H), 1,96-1,73 (м, 4H).

<sup>1</sup>H ЯМР (S)-2-(R)изохроман-1-ил)пирролидин (I-18)(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19-7,12 (м, 4H), 5,00 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,78-3,72 (тд, J1=11,3, J1=3,0 Гц, 1H), 3,59-3,57 (тд, J1=7,9, J1=3,5 Гц, 1H), 3,22-2,99 (м, 2H), 2,86-2,81 (м, 1H), 2,63-2,61 (м, 1H), 2,27 (с, 1H), 1,71-1,66 (м, 2H), 1,50-1,44 (м, 2H).

Пример 1.1.2. (R)-2-(S)-5-фторизохроман-1-илпирролидин (I-16) и (R)-2-(R)-5-фторизохроман-1-илпирролидин (I-15)

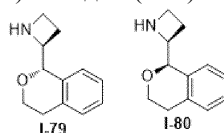


(R)-2-(S)-5-фторизохроман-1-илпирролидин (I-16) и (R)-2-(R)-5-фторизохроман-1-илпирролидин (I-15) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(2-фторфенил)этанола вместо 2- и (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-5-фторизохроман-1-илпирролидин (I-16): MS (ESI):  $m/z$  222  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,21-7,10 (м, 1H), 6,97 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,89 (т,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,23 (ддд,  $J=11,3, 5,8, 1,9$  Гц, 1H), 3,69 (тд,  $J=11,1, 3,7$  Гц, 1H), 3,57 (тд,  $J=7,9, 3,5$  Гц, 1H), 3,19-3,06 (м, 1H), 2,91-2,68 (м, 3H), 1,76-1,62 (м, 2H), 1,53-1,37 (м, 2H).

(R)-2-(R)-5-фторизохроман-1-илпирролидин (I-15): MS (ESI):  $m/z$  222  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,21-7,10 (м, 1H), 7,05 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,89 (т,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,72 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,24 (ддд,  $J=11,3, 5,8, 2,9$  Гц, 1H), 3,73 (ддд,  $J=11,2, 10,3, 4,0$  Гц, 1H), 3,58 (тд,  $J=7,5, 3,8$  Гц, 1H), 3,03 (ддд,  $J=10,3, 6,9, 5,4$  Гц, 1H), 2,87 (ддд,  $J=16,1, 10,1, 5,8$  Гц, 1H), 2,76 (дт,  $J=10,4, 7,5$  Гц, 2H), 1,90 (дд,  $J=11,6, 4,2$  Гц, 2H), 1,84-1,71 (м, 2H).

Пример 1.1.3. (S)-2-(S)изохроман-1-илазетидин (I-79) и (S)-2-(R)изохроман-1-илазетидин (I-80).

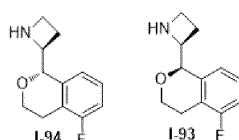


(S)-2-(S)изохроман-1-илазетидин (I-79) и (S)-2-(R)изохроман-1-илазетидин (I-80) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в Примере 1.1.1, но с использованием (S)-трет-бутил-2-формилазетидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил 2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(S)-2-(S)изохроман-1-илазетидин (I-79): MS (ESI):  $m/z$  190  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,10-7,21 (м, 4H), 4,73-4,74 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,18-4,26 (м, 2H), 3,78-3,85 (дт,  $J_1=3,6$  Гц,  $J_2=10,0$  Гц, 1H), 3,59-3,65 (к,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,42-3,47 (м, 1H), 3,00-3,06 (м, 1H), 2,55-2,74 (м, 2H), 2,35-2,43 (м, 1H), 2,11 (ушир., 1H).

(S)-2-(R)изохроман-1-илазетидин (I-80): MS (ESI):  $m/z$  190  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,20-7,271 (м, 3H), 7,10-7,12 (м, 1H), 5,10-5,14 (м, 2H), 4,39-4,44 (м, 1H), 3,85-4,05 (м, 3H), 3,14-3,23 (м, 1H), 2,72-2,76 (м, 1H), 2,21-39 (м, 2H).

Пример 1.1.4. (S)-2-(S)-5-фторизохроман-1-илазетидин (I-94) и (S)-2-(R)-5-фторизохроман-1-илазетидин (I-93).

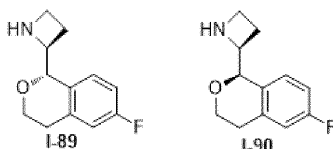


(S)-2-(S)-5-фторизохроман-1-илазетидин (I-94) и (S)-2-(R)-5-фторизохроман-1-илазетидин (I-93) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(2-фторфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола и (S)-трет-бутил-2-формилазетидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил 2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(S)-2-(S)-5-фторизохроман-1-илазетидин (I-94): MS (ESI):  $m/z$  208  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,27-7,33 (м, 1H), 7,04-7,08 (м, 2H), 5,13-5,18 (дт,  $J_1=3,6$  Гц,  $J_2=8,4$  Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,39-4,44 (м, 1H), 4,04-4,11 (к,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,81-3,91 (м, 2H), 2,94-3,08 (м, 2H), 2,79-2,93 (м, 1H), 2,51-2,66 (м, 1H).

(S)-2-(R)-5-фторизохроман-1-илазетидин (I-93): MS (ESI):  $m/z$  208  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,24-7,29 (м, 1H), 7,02-7,06 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,94-6,96 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,13-5,16 (м, 2H), 4,44-4,49 (м, 1H), 3,83-4,04 (м, 3H), 2,95-3,03 (м, 1H), 2,83-2,88 (м, 1H), 2,10-2,36 (м, 2H).

Пример 1.1.5. (S)-2-(S)-6-фторизохроман-1-илазетидин (I-89) и (S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-илазетидин (I-90).



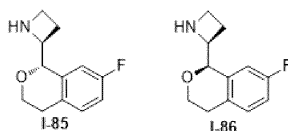
(S)-2-(S)-6-фторизохроман-1-илазетидин (I-89) и (S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-илазетидин (I-90)

были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(3-фторфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола и (S)-трет-бутил-2-формилазетидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(S)-2-(S)-6-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-89): MS (ESI)  $m/z$  208 (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,13 (м, 1H), 6,90 (м, 2H), 4,69 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (м, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,37 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,72 (м, 2H), 2,38 (м, 1H).

(S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-90): MS (ESI)  $m/z$  208 (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,17-7,14 (м, 1H), 7,01-6,99 (м, 2H), 5,10-5,12 (м, 2H), 4,39-4,44 (м, 1H), 3,98-4,03 (м, 1H), 3,92-3,85 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 2,78-2,79 (м, 1H), 2,30-2,34 (м, 2H).

Пример 1.1.6. (S)-2-(S)-7-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-85) и (S)-2-(R)-7-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-86)

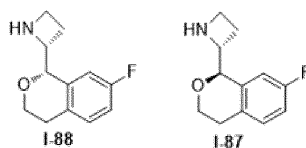


(S)-2-(S)-7-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-85) и (S)-2-(R)-7-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-86) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в Примере 1.1.1, но с использованием 2-(4-фторфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола и (S)-трет-бутил-2-формилазетидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(S)-2-(S)-7-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-85): MS (ESI)  $m/z$  208 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,26 (м, 1H), 7,03 (м, 2H), 5,11 (м, 1H), 4,98 (м, 1H), 4,36 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,87 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,61 (м, 1H).

(S)-2-(R)-7-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-86): MS (ESI)  $m/z$  208 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,15 (м, 1H), 6,93 (м, 2H), 4,73 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,15 (м, 1H).

Пример 1.1.7. (R)-2-(S)-7-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-88) и (R)-2-(R)-7-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-87)

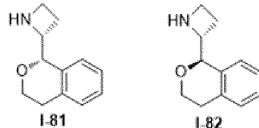


(R)-2-(S)-7-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-88) и (R)-2-(R)-7-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-87) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(4-фторфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола и (R)-трет-бутил-2-формилазетидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-7-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-88): MS (ESI)  $m/z$ : 208 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,20-7,16 (к, J=6,4 Гц, 1H), 6,96-6,91 (м, 2H), 4,77 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,40-4,34 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,80-3,73 (м, 1H), 3,65-3,59 (к, J=8,4 Гц, 1H), 3,48-3,42 (м, 1H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,71-2,67 (м, 1H), 2,35-2,21 (м, 1H), 2,19-2,12 (м, 1H).

(R)-2-(R)-7-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-87): MS (ESI)  $m/z$ : 208 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,18-7,15 (к, J=5,6 Гц, 1H), 6,95-6,87 (м, 2H), 4,69 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,32-4,21 (м, 2H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,61-3,55 (к, J=8,4 Гц, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,72-2,63 (м, 2H), 2,43-2,35 (м, 1H).

Пример 1.1.8. (R)-2-(S)изохроман-1-ил)азетидин (I-81) и (R)-2-(R)изохроман-1-ил)азетидин (I-82)



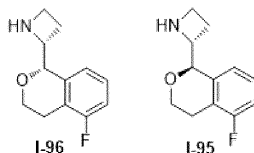
(R)-2-(S)изохроман-1-ил)азетидин (I-81) и (R)-2-(R)изохроман-1-ил)азетидин (I-82) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием (R)-трет-бутил-2-формилазетидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-изохроман-1-ил)азетидин (I-81): MS (ESI)  $m/z$ : 190 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,25-7,09 (м, 4H), 4,79-4,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,35-4,18 (м, 2H), 3,78 (тд, J<sub>1</sub>=10,9, J<sub>2</sub>=3,2 Гц, 1H), 3,62 (к, J=8,1 Гц, 1H), 3,44-3,39 (м, 1H), 3,07-3,0 (м, 1H), 2,69-2,65 (м, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,43-2,31 (м, 1H), 2,18-2,14 (м, 1H).

(R)-2-(R)изохроман-1-ил)азетидин (I-82): MS (ESI)  $m/z$ : 190 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,25-7,06 (м, 4H), 4,75-4,739 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,26-4,21 (м, 2H), 3,87-3,78 (м, 1H), 3,63 (дд, J<sub>1</sub>=15,5, J<sub>2</sub>=8,0 Гц, 1H), 3,50-3,42 (м, 1H), 3,08-3,01 (м, 1H), 2,74-2,69 (м, 1H), 2,66-2,55 (м, 1H), 2,42-2,36 (м, 2H).

Пример 1.1.9. (R)-2-(S)-5-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-96) и (R)-2-(R)-5-фторизохроман-1-

ил)азетидин (I-95).



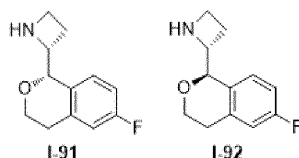
(R)-2-(S)-5-фторизохропан-1-ил)азетидин (I-96) и (R)-2-(R)-5-фторизохропан-1-ил)азетидин (I-95) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(2-фторфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола и

(R)-трет-бутил-2-формилазетидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-5-фторизохропан-1-ил)азетидин (I-96): MS (ESI)  $m/z$ : 208 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,30-7,24 (м, 1H), 7,04 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,16 (д, J=13,4 Гц, 2H), 4,53-4,42 (м, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,92-3,84 (м, 2H), 2,99-2,95 (м, 1H), 2,88-2,83 (м, 1H), 2,42-2,19 (м, 2H).

(R)-2-(R)-5-фторизохропан-1-ил)азетидин (I-95): MS (ESI)  $m/z$ : 208 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,33-7,27 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 5,15 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,43-4,38 (м, 1H), 4,09-4,06 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,83-2,79 (м, 1H), 2,64-2,62 (м, 1H).

Пример 1.1.10. (R)-2-(S)-6-фторизохропан-1-ил)азетидин (I-91) и (R)-2-(R)-6-фторизохропан-1-ил)азетидин (I-92)

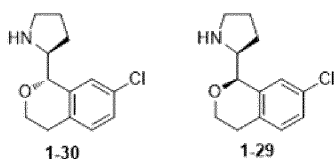


(R)-2-(S)-6-фторизохропан-1-ил)азетидин (I-91) и (R)-2-(R)-6-фторизохропан-1-ил)азетидин (I-92) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(3-фторфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола и (R)-трет-бутил-2-формилазетидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-6-фторизохропан-1-ил)азетидин (I-91): MS (ESI)  $m/z$ : 208 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,25 (дд, J=8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=13,0, 5,7 Гц, 2H), 5,11 (тд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,35 (ддд, J=11,3, 6,0, 1,7 Гц, 1H), 4,17-3,99 (м, 1H), 3,97-3,75 (м, 2H), 3,22 (ддд, J=17,1, 11,4, 6,0 Гц, 1H), 3,08-2,88 (м, 1H), 2,74 (д, J=16,7 Гц, 1H), 2,68-2,50 (м, 1H).

(R)-2-(R)-6-фторизохропан-1-ил)азетидин (I-92): MS (ESI)  $m/z$ : 208 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,15 (дд, J=8,3, 5,5 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=15,4, 6,3 Гц, 2H), 5,12 (п, J=3,2 Гц, 2H), 4,41 (дд, J=11,3, 5,9 Гц, 1H), 4,02 (тд, J=9,8, 8,0 Гц, 1H), 3,96-3,78 (м, 2H), 3,28-3,09 (м, 1H), 2,76 (д, J=16,6 Гц, 1H), 2,44-2,18 (м, 2H).

Пример 1.1.11. (S)-2-(S)-7-хлоризохропан-1-ил)пирролидин (I-30) и (S)-2-(R)-7-хлоризохропан-1-ил)пирролидин (I-29)

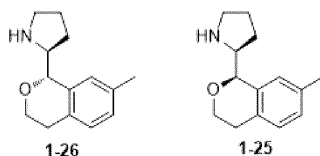


(S)-2-(S)-7-хлоризохропан-1-ил)пирролидин (I-30) и (S)-2-(R)-7-хлоризохропан-1-ил)пирролидин (I-29) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(4-хлорфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола.

(S)-2-(S)-7-хлоризохропан-1-ил)пирролидин (I-30): MS (ESI)  $m/z$ : 238 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,32-7,33 (м, 1H), 7,13-7,21 (м, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,20-4,25 (м, 1H), 3,70-3,77 (м, 1H), 3,61-3,66 (м, 1H), 2,98-3,08 (м, 2H), 2,64-2,77 (м, 2H), 1,95-2,01 (м, 2H), 1,81-1,88 (м, 2H).

(S)-2-(R)-7-хлоризохропан-1-ил)пирролидин (I-29): MS (ESI)  $m/z$ : 238 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,23 (с, 1H), 7,14-7,21 (м, 2H), 4,93 (с, 1H), 4,20-4,24 (м, 1H), 3,67-3,74 (м, 1H), 3,59-3,64 (м, 1H), 3,08-3,14 (м, 1H), 2,95-3,04 (м, 1H), 2,78-2,84 (м, 1H), 2,63-2,67 (J=16,4 Гц, d, 1H), 1,70-1,78 (м, 2H), 1,45-1,51 (м, 2H).

Пример 1.1.12. (S)-2-(S)-7-метилизохропан-1-ил)пирролидин (I-26) и (S)-2-(R)-7-метилизохропан-1-ил)пирролидин (I-25)

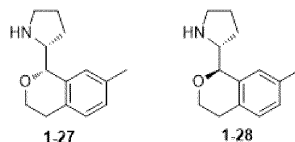


(S)-2-(S)-7-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-26) и (S)-2-(R)-7-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-25) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(п-толил)этанола вместо 2-фенилэтанола.

(S)-2-(S)-7-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-26): MS (ESI) m/z: 218 (M+H)<sup>+</sup>.

(S)-2-(R)-7-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-25): MS (ESI) m/z: 218 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1.1.13. (R)-2-(S)-7-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-27) и (R)-2-(R)-7-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-28)

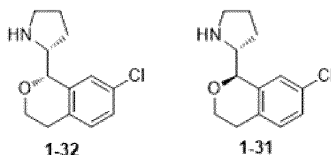


(R)-2-(S)-7-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-27) и (R)-2-(R)-7-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-28) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(п-толил)этанола вместо 2-фенилэтанола и (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-7-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-27): MS (ESI) m/z: 218 (M+H)<sup>+</sup>.

(R)-2-(R)-7-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-28): MS (ESI) m/z: 218 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1.1.14. (R)-2-(S)-7-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-32) и (R)-2-(R)-7-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-31)

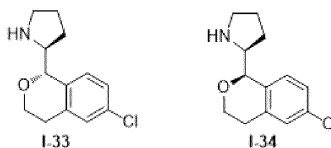


(R)-2-(S)-7-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-32) и (R)-2-(R)-7-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-31) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(4-хлорфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола и (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-7-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-32): MS (ESI) m/z: 238 (M+H)<sup>+</sup>.

(R)-2-(R)-7-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-31): MS (ESI) m/z: 238 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1.1.15. (S)-2-(S)-6-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-33) и (S)-2-(R)-6-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-34)

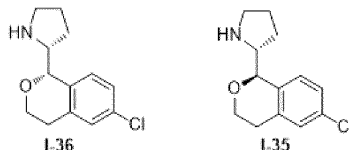


(S)-2-(S)-6-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-33) и (S)-2-(R)-6-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-34) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(3-хлорфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола.

(S)-2-(S)-6-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-33): (ESI) m/z: 238 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,21-7,15 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 4,74 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,63-3,58 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 2H), 2,82-2,76 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 1,94-1,77 (м, 4H).

(S)-2-(R)-6-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-34): (ESI) m/z: 238 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,28-7,21 (м, 3H), 5,19 (с, 1H), 4,38-4,29 (м, 2H), 3,83-3,76 (тд, J1=2,8 Гц, J2=12,0 Гц, 1H), 3,38-3,32 (м, 2H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,73-2,69 (м, 1H), 2,09-1,93 (м, 2H), 1,80-1,74 (м, 2H).

Пример 1.1.16. (R)-2-(S)-6-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-36) и ((R)-2-(R)-6-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-35)



(R)-2-(S)-6-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-36) и ((R)-2-(R)-6-хлоризохроман-1-ил)пирролидин (I-35) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использова-

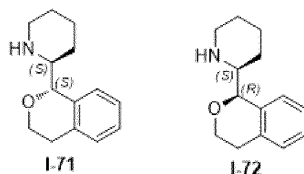


нием 2-(3-хлорфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола и (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-6-хлоризохроман-1-илпирролидин (I-36): MS (ESI):  $m/z$  238  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,65 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,40-7,20 (м, 3H), 5,12 (с, 1H), 4,40-4,10 (м, 2H), 3,71 (тд,  $J=11,5$ , 2,9 Гц, 1H), 3,27-3,06 (м, 2H), 3,06-2,92 (м, 1H), 2,69 (д,  $J=16,7$  Гц, 1H), 1,97-1,45 (м, 4H).

(R)-2-(R)-6-хлоризохроман-1-илпирролидин (I-35): MS (ESI) :  $m/z$  238  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,55 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,37-7,24 (м, 3H), 4,94 (д,  $J=4,1$  Гц, 1H), 4,21-4,06 (м, 2H), 3,73 (тд,  $J=10,9$ , 3,6 Гц, 1H), 3,15-3,00 (м, 3H), 2,70 (д,  $J=16,7$  Гц, 1H), 2,09-1,79 (м, 4H).

Пример 1.1.17. (S)-2-(S)изохроман-1-илпиперидин (I-71) и (S)-2-(R)изохроман-1-илпиперидин (I-72).

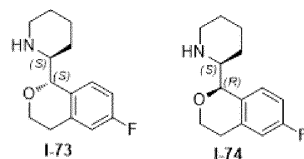


(S)-2-(S)изохроман-1-илпиперидин (I-71) и (S)-2-(R)изохроман-1-илпиперидин (I-72) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием (S)-трет-бутил-2-формилпиперидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(S)-2-(S)-изохроман-1-илпиперидин (I-71): MS (ESI):  $m/z$  218  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,30-7,32 (м, 3 H), 7,25 (м, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,28-4,30 (м, 1H), 3,71-3,79 (м, 2H), 3,23-3,26 (м, 1H), 3,07-3,13 (м, 1H), 2,90-2,96 (м, 1H), 2,69-2,73 (д,  $J=16$ , 1H), 2,05-2,07 (м, 3H), 1,99-2,01 (м, 1H), 1,69-1,91 (м, 2H).

(S)-2-(R)изохроман-1-илпиперидин (I-72): MS (ESI):  $m/z$  218  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,18-7,29 (м, 4H), 5,10 (с, 1H), 4,28-4,32 (м, 1H), 3,74-3,80 (м, 2H), 3,41-3,45 (м, 1H), 3,02-3,19 (м, 2H), 2,66-2,70 (д,  $J=16$ , 1H), 1,81-2,03 (м, 2H), 2,05-2,07 (м, 3H), 1,99-2,01 (м, 1H).

Пример 1.1.18. (S)-2-(S)-6-фторизохроман-1-илпиперидин (I-73) и (S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-илпиперидин (I-74)

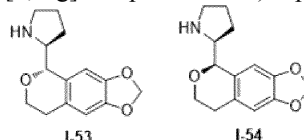


(S)-2-(S)-6-фторизохроман-1-илпиперидин (I-73) и (S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-илпиперидин (I-74) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(3-фторфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола и (S)-трет-бутил-2-формилпиперидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(S)-2-(S)-6-фторизохроман-1-илпиперидин (I-73): MS (ESI):  $m/z$  236  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,34-7,37 (м, 1H), 6,99-7,09 (м, 2 H), 4,87 (с, 1H), 4,27-4,32 (м, 1H), 3,71-3,80 (м, 2H), 3,24-3,28 (м, 1H), 3,05-3,13 (м, 1H), 2,92-2,97 (м, 1H), 2,70-2,74 (д,  $J=16$ , 1H), 1,89-2,08 (м, 4H), 1,66-1,72 (м, 2H).

(S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-илпиперидин (I-74): MS (ESI):  $m/z$  236  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,21-7,24 (м, 1H), 6,98-7,05 (м, 2 H), 5,07 (с, 1H), 4,28-4,32 (м, 1H), 3,73-3,79 (м, 2 H), 3,41-3,45 (м, 1H), 3,02-3,18 (м, 2 H), 2,67-2,71 (д,  $J=16$ , 1H), 1,82-1,91 (м, 2H), 1,49-1,72 (м, 3H), 1,36-1,40 (м, 1H).

Пример 1.1.19. (S)-2-(S)-7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-г]изохромен-5-илпирролидин (I-53) и (S)-2-(R)-7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-г]изохромен-5-илпирролидин (I-54)



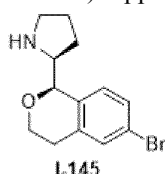
(S)-2-(S)-7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-г]изохромен-5-илпирролидин (I-53) и (S)-2-(R)-7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-г]изохромен-5-илпирролидин (I-54) были получены с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этанола вместо 2-фенилэтанола.

(S)-2-(S)-7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-г]изохромен-5-илпирролидин (I-53): MS (ESI):  $m/z$  248  $(M+H)^+$ .  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  6,81 (т,  $J=40,4$  Гц, 2H), 5,95 (д,  $J=0,5$  Гц, 2H), 4,94 (с, 1H), 4,25 (дд,  $J=11,2$ , 5,8, 1,7 Гц, 1H), 4,22-4,03 (м, 1H), 3,77 (тд,  $J=11,3$ , 3,2 Гц, 1H), 3,31-3,17 (м, 2H), 3,16-3,02 (м, 1H), 2,59 (д,  $J=16,3$  Гц, 1H), 2,33-2,19 (м, 2H), 2,20-1,98 (м, 2H).

(S)-2-(R)-7,8-дигидро-5H-[1,3]диоксо[4,5-г]изохромен-5-илпирролидин (I-54): MS (ESI):  $m/z$  248  $(M+H)^+$ .  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  6,70 (д,  $J=9$ , 1 Гц, 2H), 5,94 (д,  $J=1,7$  Гц, 2H), 5,11 (с, 1H), 4,36-4,12 (м, 2H), 3,84-3,61 (м, 1H), 3,35 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 3,10-2,90 (м, 1H), 2,59 (д,  $J=16,2$  Гц, 1H), 2,15-

1,86 (м, 2H), 1,78 (тд, J=8,4, 3,8 Гц, 2H).

Пример 1.1.20. (S)-2-(R)-6-бромизохроман-1-илпирролидин (I-145)



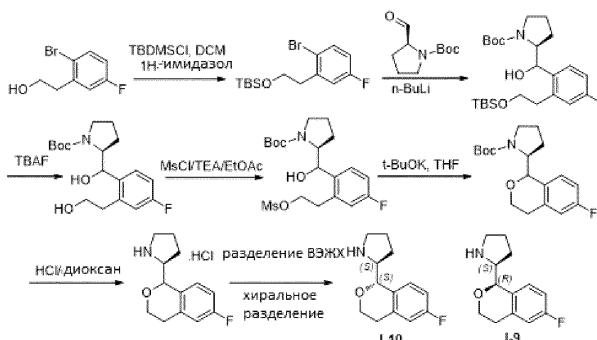
(S)-2-(R)-6-бромизохроман-1-илпирролидин (I-145) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1, но с использованием 2-(3-бромфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола.

(S)-2-(R)-6-бромизохроман-1-илпирролидин (I-145): MS (ESI):  $m/z$  282 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,03 (м, 2H), 7,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,71-3,64 (м, 1H), 3,53-3,48 (м, 1H), 3,12-2,96 (м, 2H), 2,83-2,76 (м, 1H), 2,58 (д, J=16,4 Гц, 1H), 2,17 (ушир., 1H), 1,70-1,63 (м, 2H), 1,45-1,39 (м, 2H).

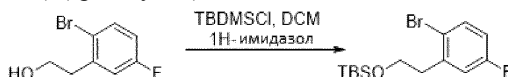
Пример 1.2. Процедура В.

Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую примером 1.2.1.

Пример 1.2.1. (S)-2-(S)-6-фторизохроман-1-илпирролидин (I-10) и (S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-илпирролидин (I-9).

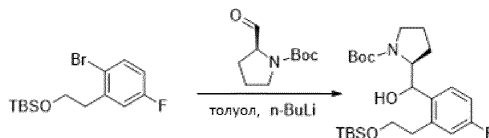


(а) (2-бром-5-фторфенетокси)(трет-бутил)диметилсилан



К раствору 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола (23,2 г, 105,91 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли 1H-имидазол (14,4 г, 211,8 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (20,8 г, 137,7 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение ночи ее гасили H<sub>2</sub>O (300 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (400 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=40:1), получая (2-бром-5-фторфенетокси)(трет-бутил)диметилсилан. MS (ESI):  $m/z$  333 [M+H]<sup>+</sup>, 32,3 г бесцветного масла.

(б) (2S)-трет-бутил-2-((2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-4-фторфенил(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



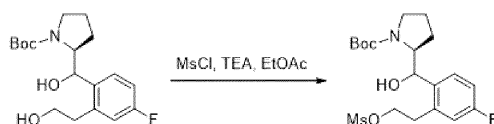
К смеси (2-бром-5-фторфенетокси)(трет-бутил)диметилсилана (5,0 г, 15,0 ммоль) в толуоле (60 мл) при -78°C добавляли н-бутиллитий (2,4 М, 12,5 мл, 30,0 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 1 ч (S)-трет-бутил 2-формилпирролидин-1-карбоксилат (4,48 г, 22,5 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли при -78 °C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. После завершения добавляли насыщ. раствор NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали силикагелем (элюируя от PE:EtOAc=100:1 до PE:EtOAc=20:1), получая желаемое соединение: 2,5 г бесцветного масла. (ESI)  $m/z$ : 454 (M+H)<sup>+</sup>.

(с) (2S)-трет-бутил-2-((4-фтор-2-(2-гидроксиэтил)фенил(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



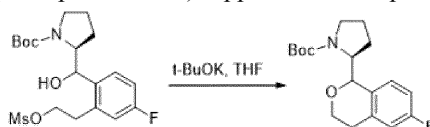
К раствору (2S)-трет-бутил-2-((2-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-фторфенил) (гидрокси)метилпирролидин-1-карбоксилата (2,5 г, 5,07 ммоль) в THF (50 мл) при комнатной температуре добавляли TBAF (2,64 г, 10,14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (80 мл × 2). Органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с обратной фазой (подвижная фаза: MeCN и 0,1% водного раствора гидроксида аммония) с получением желаемого продукта: 1,2 г желтого масла.

(d) (2S)-трет-бутил-2-((4-фтор-2-(2-(метилсульфонилокси)этил)фенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



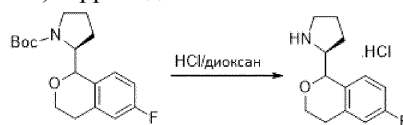
К раствору (2S)-трет-бутил-2-((4-фтор-2-(2-гидроксиэтил)фенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,95 ммоль) в этилацетате (50 мл) при 0°C добавляли метансульфонил хлорид (372 мг, 3,2 ммоль) и триэтиламин (894 мг, 8,85 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) добавляли к смеси. Органический слой отделяли, промывали водой (3×150 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением продукта: 1,2 г светло-желтого масла.

(e) (2S)-трет-бутил-2-(6-фторизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



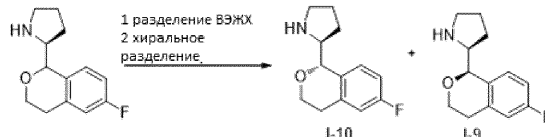
К раствору (2S)-трет-бутил-2-((4-фтор-2-(2-(метилсульфонилокси)этил)фенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,44 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при 0°C добавляли трет-бутоксид калия (0,55 г, 4,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения, смесь концентрировали, разбавляли EtOAc (60 мл), промывали водой (3×40 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта в форме желтого масла (600 мг).

(f) (2S)-2-(6-фторизохроман-1-ил)пирролидин



Раствор (2S)-трет-бутил-2-(6-фторизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 1,87 ммоль) в 4н. HCl/диоксан (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь упаривали в вакууме с получением сырого продукта: 390 мг твердого вещества грязно-белого цвета. (ESI) m/z: 222 [M+H]<sup>+</sup>.

(g). (S)-2-(S)-6-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-10) и (S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-9)



(2S)-2-(6-фторизохроман-1-ил)пирролидин с предыдущей стадии (2 загрузки) (780 мг, 3,52 ммоль) разделяли препаративной ВЭЖХ с получением двух диастереоизомеров, которые далее отдельно очищали хиральной колоночной хроматографией: колонка AY-H (250\*4,6 мм 5 мкм) и мобильная фаза: н-гексан (DEA 0,1%): EtOH (DEA 0,1%)=80:20 с получением (S)-2-(S)-6-фторизохроман-1-ил)пирролидина (желтое масло 160 мг, (ESI) m/z: 222 [M+H]<sup>+</sup>) и (S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-ил)пирролидин (желтое масло 180 мг, (ESI) m/z: 222 [M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (S)-2-(S)-6-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-10) (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,23-7,19 (м, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 6,81-6,79 (м, 1H), 4,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,57-3,52 (м, 1H), 3,06-2,98 (м, 2H), 2,79-2,73 (м, 1H), 2,65 (д, J=16,4 Гц, 1H), 2,45 (ушир., 1H), 1,90-1,73 (м, 4H).

<sup>1</sup>H ЯМР (S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-9) (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,17-7,14 (м, 1H),

6,92-6,82 (м, 2H), 4,93 (с, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,58-3,53 (м, 1H), 3,17-3,00 (м, 2H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,64-2,60 (м, 1H), 2,20 (ушир., 1H), 1,74-1,66 (м, 2H), 1,49-1,43 (м, 2H).

Пример 1.2.2. (2S)-2-(S)-7-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-6) и (2S)-2-(R)-7-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-5)

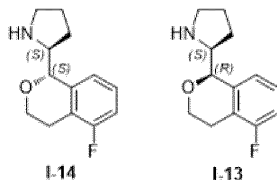


(2S)-2-(S)-7-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-6) и (2S)-2-(R)-7-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-5) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.2.1, но с использованием 2-(2-бром-4-фторфенил)этанола вместо 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола.

(2S)-2-(S)-7-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-6): MS (ESI):  $m/z$  222  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,06-7,09 (м, 1H), 6,85-6,92 (м, 2H), 4,92 (с, 1H), 4,18-4,22 (м, 1H), 3,67-3,74 (м, 1H), 3,51-3,56 (м, 1H), 3,10-3,16 (м, 1H), 2,94-3,03 (м, 1H), 2,81-2,87 (м, 1H), 2,51-2,62 (м, 2H), 1,67-1,74 (м, 2H), 1,44-1,50 (м, 2H).

(2S)-2-(R)-7-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-5): MS (ESI):  $m/z$  222  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,06-7,09 (м, 1H), 6,93-6,86 (м, 2H), 4,93 (с, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,56-3,51 (м, 1H), 3,17-3,11 (м, 1H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,88-2,81 (м, 1H), 2,61 (д, 1H), 2,52 (с, br. 1H), 1,74-1,67 (м, 2H), 1,51-1,45 (м, 2H).

Пример 1.2.3. ((S)-2-(S)-5-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-14) и (S)-2-(R)-5-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-13)

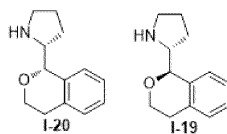


((S)-2-(S)-5-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-14) и (S)-2-(R)-5-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-13) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.2.1, но с использованием 2-(2-бром-6-фторфенил)этанола вместо 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола.

((S)-2-(S)-5-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-14): MS (ESI)  $m/z$  222,1  $(M+H)^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,28-7,22 (м, 1H), 7,12 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,99-6,95 (к,  $J=4$ , 4 Гц, 1H), 4,82 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 2H), 3,07-3,01 (м, 1H), 2,95-2,75 (м, 3H), 2,06-2,00 (м, 2H) 1,96-1,79 (м, 2H).

(S)-2-(R)-5-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-13): MS (ESI)  $m/z$  222,1  $(M+H)^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,25-7,19 (м, 1H), 7,03 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,97-6,92 (к,  $J=4$ , 4 Гц, 1H), 4,96 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,73-3,63 (м, 2H), 3,14-3,09 (м, 1H), 2,88-2,73 (м, 3H), 1,76-1,69 (м, 2H) 1,51-1,41 (м, 2H).

Пример 1.2.4. (R)-2-(S)изохроман-1-ил)пирролидин (I-20) и (R)-2-(R)изохроман-1-ил)пирролидин (I-19).

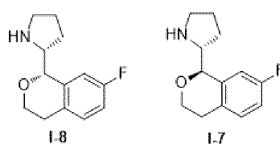


(R)-2-(S)изохроман-1-ил)пирролидин (I-20) и (R)-2-(R)изохроман-1-ил)пирролидин (I-19) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.2.1, но с использованием 2-(2-бромфенил)этанола вместо 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола и (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)изохроман-1-ил)пирролидин (I-20):  $m/z=204$   $[M+1]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,24-7,05 (м, 4H), 4,98 (д,  $J=1$ , 7 Гц, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 3,76-3,69 (тд,  $J=11,3$ , 3,0 Гц, 1H), 3,60-3,57 (тд,  $J=7,9$ , 3,5 Гц, 1H), 3,14-3,04 (м, 2H), 2,85-2,81 (м, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,62-2,58 (д,  $J=16,1$  Гц, 1H), 1,75-1,61 (м, 2H), 1,53-1,38 (м, 2H).

(R)-2-(R)изохроман-1-ил)пирролидин (I-19):  $m/z=204$   $[M+1]^+$ .  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,36-7,18 (м, 4H), 5,04 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,34-4,22 (м, 2H), 3,83 (тд,  $J=11,3$ , 3,3 Гц, 1H), 3,32-3,14 (м, 3H), 2,71 (д,  $J=16,4$  Гц, 1H), 2,34-2,03 (м, 4H).

Пример 1.2.5. (R)-2-(S)-7-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-8) и (R)-2-(R)-7-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-7)

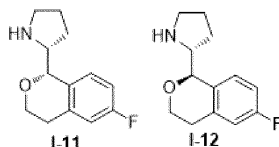


(R)-2-(S)-7-фторизохроман-1-илпирролидин (I-8) и (R)-2-(R)-7-фторизохроман-1-илпирролидин (I-7) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.2.1, но с использованием 2-(2-бром-4-фторфенил)этанола вместо 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола и (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-7-фторизохроман-1-илпирролидин (I-8):  $m/z=222$   $[M+1]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,07-7,11 (м, 1H), 6,87-6,93 (м, 2H), 4,93 (с, 1H), 4,19-4,23 (м, 1H), 3,69-3,75 (м, 1H), 3,51-3,55 (м, 1H), 3,11-3,17 (м, 1H), 2,99-3,00 (м, 1H), 2,81-2,88 (м, 1H), 2,60-2,63 ( $J=15,6$  Гц, d, 1H), 1,68-1,73 (м, 2H), 1,45-1,49 (м, 2H).

(R)-2-(R)-7-фторизохроман-1-илпирролидин (I-7):  $m/z=222$   $[M+1]^+$ .  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,14-7,18 (м, 1H), 7,03-7,06 (м, 1H), 6,91-6,96 (м, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,20-4,24 (м, 1H), 3,70-3,76 (м, 1H), 3,58-3,62 (м, 1H), 2,99-3,03 (м, 2H), 2,63-2,75 (м, 2H), 1,94-2,00 (м, 2H), 1,80-1,87 (м, 2H).

Пример 1.2.6. (R)-2-(S)-6-фторизохроман-1-илпирролидин (I-11) и (R)-2-(R)-6-фторизохроман-1-илпирролидин (I-12)

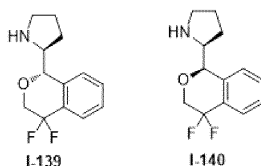


(R)-2-(S)-6-фторизохроман-1-илпирролидин (I-11) и (R)-2-(R)-6-фторизохроман-1-илпирролидин (I-12) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.2.1, но с использованием (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-6-фторизохроман-1-илпирролидин (I-11): ESI:  $m/z=222$  ( $M+H^+$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,21 (дд,  $J_1=5,6$  Гц,  $J_2=8,4$  Гц, 1H), 6,88 (тд,  $J_1=2,8$  Гц,  $J_2=8,4$  Гц, 1H), 6,79 (дд,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=9,2$  Гц, 1H), 4,69 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,03 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,48 (ушир., 1H), 1,87-1,68 (м, 4H).

(R)-2-(R)-6-фторизохроман-1-илпирролидин (I-12): ESI:  $m/z=222$  ( $M+H^+$ ).  $^1H$  ЯМР свободное основание (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,11 (дд,  $J_1=5,6$  Гц,  $J_2=8,8$  Гц, 1H), 6,85 (тд,  $J_1=2,8$  Гц,  $J_2=8,8$  Гц, 1H), 6,77 (дд,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=9,2$  Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,69 (тд,  $J_1=2,8$  Гц,  $J_2=11,2$  Гц, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,10-2,95 (м, 2H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,58-2,53 (м, 2H), 1,67-1,60 (м, 2H), 1,45-1,38 (м, 2H).

Пример 1.2.7. (S)-2-(S)-4,4-дифторизохроман-1-илпирролидин (I-139) и (S)-2-(R)-4,4-дифторизохроман-1-илпирролидин (I-140)



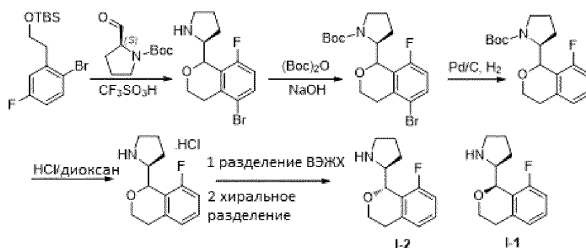
(S)-2-(S)-4,4-дифторизохроман-1-илпирролидин (I-139) и (S)-2-(R)-4,4-дифторизохроман-1-илпирролидин (I-140) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.2.1, но с использованием 2-(2-бромфенил)-2,2-дифторэтанола вместо 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола.

(S)-2-(S)-4,4-дифторизохроман-1-илпирролидин (I-139): MS (ESI):  $m/z=240$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) 7,80-7,78 (м, 1H), 7,65-7,54 (м, 2H), 7,50-7,48 (м, 1H), 5,16 (ушир., 1H), 4,47-4,39 (м, 1H), 4,38-4,34 (м, 1H), 4,17-4,07 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 2H), 2,39-2,23 (м, 2H), 2,18-2,08 (м, 2H).

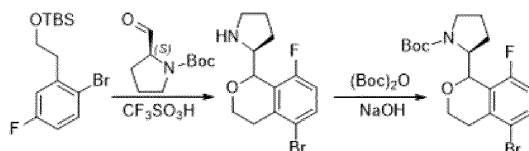
(S)-2-(R)-4,4-дифторизохроман-1-илпирролидин (I-140): MS (ESI):  $m/z=240$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) 7,76-7,75 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,41-7,39 (м, 1H), 5,34 (ушир., 1H), 4,54-4,50 (м, 1H), 4,45-4,39 (м, 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 3,41-3,30 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,82-1,60 (м, 2H).

Пример 1.3. Процедура С. Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую примером 1.3.1

Пример 1.3.1. (S)-2-(S)-8-фторизохроман-1-илпирролидин (I-2) и (S)-2-(R)-8-фторизохроман-1-илпирролидин (I-1)

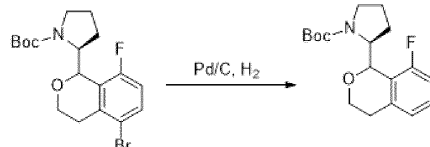


(a) (2S)-трет-бутил-2-(5-бром-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



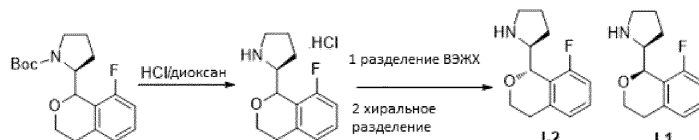
(2S)-трет-бутил-2-(5-бром-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат был получен с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.1.1 (стадия а и стадия б), но с использованием 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола.

(b) (2S)-трет-бутил-2-(8-фторизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Смесь (2S)-трет-бутил-2-(5-бром-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 5,0 ммоль) и 10% сухого Pd/C (320 мг) в метаноле (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта, 1,3 г, в форме светло-желтого масла.

(c) (S)-2-(S)-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-2) и (S)-2-(R)-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-1)

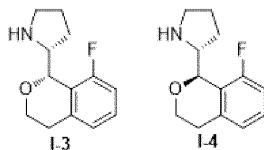


(S)-2-(S)-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-2) и (S)-2-(R)-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-1) получали с помощью процедуры, подобной описанной в примере 1.1.1 (стадия с и стадия d).

(S)-2-(S)-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-2): (ESI)  $m/z$ : 222  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,19-7,14 (к,  $J=5, 6$  Гц, 1H), 6,93-6,87 (м, 2H), 5,42 (ушир., 1H), 5,03 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,71-3,65 (тд,  $J_1=3, 6$  Гц,  $J_2=10,4$  Гц, 1H), 3,15-3,01 (м, 2H), 2,89-2,83 (м, 1H), 2,70-2,64 (м, 1H), 2,05-1,75 (м, 4H).

(S)-2-(R)-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-1): (ESI)  $m/z$ : 222  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,35-7,30 (к,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,10 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,04 (т,  $J=9,6$  Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,45-4,41 (тд,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=8,0$  Гц, 1H), 4,33 (к,  $J=5,6$  Гц, 1H), 3,78-3,72 (тд,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=11,6$  Гц, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,14 (м, 1H), 2,77 (д,  $J=16,4$  Гц, 1H), 2,11-1,93 (м, 2H), 1,83-1,71 (м, 2H).

Пример 1.3.2. (R)-2-(S)-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-3) и (R)-2-(R)-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-4)

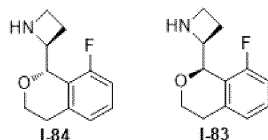


(R)-2-(S)-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-3) и (R)-2-(R)-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-4) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.3.1, но с использованием (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-3): ESI:  $m/z=222$  ( $M+H^+$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,18 (м, 1H), 6,93 (м, 2H), 5,19 (с, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,67 (тд,  $J_1=2,8$  Гц,  $J_2=11,6$  Гц, 1H), 3,14-2,97 (м, 2H), 2,87 (м, 1H), 2,64 (с, 1H), 2,60 (ушир., 1H), 1,74-1,65 (м, 2H), 1,49-1,37 (м, 2H).

(R)-2-(R)-8-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-4): ESI:  $m/z=222$  ( $M+H^+$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,18 (м, 1H), 6,93 (м, 2H), 4,99 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,72 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,16 (ушир., 1H), 1,93-1,72 (м, 4H).

Пример 1.3.3. (S)-2-(S)-8-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-84) и (S)-2-(R)-8-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-83)

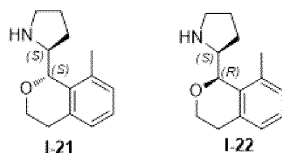


(S)-2-(S)-8-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-84) и (S)-2-(R)-8-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-83) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.3.1, но с использованием (S)-трет-бутил-2-формилазетидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(S)-2-(S)-8-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-84): MS (ESI):  $m/z$  208  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,24-7,18 (м, 1H), 6,99 (д,  $J=7,6$ , 1H), 6,93 (т, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,99-3,92 (д,  $J=9$ , 6 Гц, 1H), 3,74-3,67 (м, 2H), 3,14-3,05 (м, 1H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,66 (д,  $J=11,6$ , 1H), 2,43 (м, 1H).

(S)-2-(R)-8-фторизохроман-1-ил)азетидин (I-83): MS (ESI):  $m/z$  208  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,35-7,29 (м, 1H), 7,09 (д,  $J=7,6$ , 1H), 6,98 (т, 1H), 5,29 (с, 1H), 5,19 (т, 1H), 4,44-4,39 (м, 1H), 4,04 (д,  $J=9$ , 6 Гц, 1H), 3,93-3,78 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 2,82 (д,  $J=16,1H$ ), 2,38 (м, 2H).

Пример 1.3.4. (S)-2-(S)-8-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-21) и (S)-2-(R)-8-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-22)

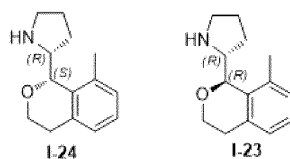


(S)-2-(S)-8-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-21) и (S)-2-(R)-8-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-22) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.3.1, но с использованием 2-(2-бром-5-метилфенил)этанола вместо 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола.

(S)-2-(S)-8-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-21) : ESI:  $m/z=218$   $(M+H)^+$ .  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,14-7,22 (м, 2H), 7,08-7,09 ( $J=7,2$  Гц, d, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,24-4,29 (м, 1H), 4,01-4,05 (м, 1H), 3,60-3,66 (м, 1H), 3,36-3,38 (м, 1H), 3,20-3,24 (м, 2H), 2,66-2,70 ( $J=16$  Гц, d, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,03-2,24 (м, 4H).

(S)-2-(R)-8-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-22): ESI:  $m/z=218$   $(M+H)^+$ .  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,16-7,19 ( $J=14,8$  Гц, t, 1H), 7,05-7,11 (м, 2H), 5,44 (с, 1H), 4,21-4,27 (м, 2H), 3,60-2,67 (м, 1H), 3,35-3,38 (м, 2H), 3,04-3,13 (м, 1H), 2,65-2,69 ( $J=16$  Гц, d, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,90-2,06 (м, 2H), 1,76-1,83 (м, 1H), 1,56-1,59 (м, 1H).

Пример 1.3.5. (R)-2-(S)-8-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-24) и (R)-2-(R)-8-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-23)

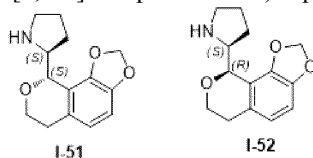


(R)-2-(S)-8-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-24) и (R)-2-(R)-8-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-23) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.3.1, но с использованием 2-(2-бром-5-метилфенил)этанола вместо 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола и (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-8-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-24) : ESI:  $m/z=218$   $(M+H)^+$ .  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,05-7,19 (м, 3H), 5,44 (с, 1H), 4,21-4,27 (м, 2H), 3,60-3,66 (м, 1H), 3,35-3,39 (м, 2H), 3,04-3,13 (м, 1H), 2,65-2,69 ( $J=16,4$  Гц, d, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,90-2,06 (м, 2H), 1,76-1,83 (м, 1H), 1,53-1,59 (м, 1H).

(R)-2-(R)-8-метилизохроман-1-ил)пирролидин (I-23): ESI:  $m/z=218$   $(M+H)^+$ .  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,19-7,23 ( $J=14,8$  Гц, t, 1H), 7,14-7,16 ( $J=7,2$  Гц, d, 1H), 7,08-7,09 ( $J=7,6$  Гц, d, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,24-4,28 (м, 1H), 4,00-4,04 (м, 1H), 3,60-3,66 (м, 1H), 3,35-3,39 (м, 1H), 3,17-3,26 (м, 2H), 2,66-2,70 ( $J=16$  Гц, d, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,03-2,25 (м, 4H).

Пример 1.3.6. ((S)-2-(S)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)пирролидин (I-51) и (S)-2-(R)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)пирролидин (I-52)



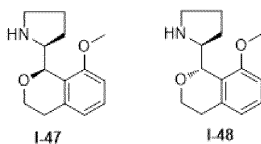
(S)-2-(S)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)пирролидин (I-51) и (S)-2-(R)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)пирролидин (I-52) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.3.1, но с использованием 2-(6-бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этанола вместо 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола.

(S)-2-(S)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-h]изохромен-9-ил)пирролидин (I-51): ESI:  $M/Z=248[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,68 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,60 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5,99 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,86 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 4,21-4,17 (м, 2,7 Гц, 1H), 3,85 (тд,  $J_1=7,6$ ,  $J_2=2,9$  Гц,

1H), 3,68 (тд, J1=10,9, J2=3,1 Гц, 1H), 3,08-3,02 (м, 1H), 3,00-2,89 (м, 1H), 2,79-2,74 (м, 1H), 2,61-2,56 (м, 1H), 2,17 (с, 1H), 1,91-1,75 (м, 4H).

(S)-2-(R)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)пирролидин (I-52): ESI: M/Z=248[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 6,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,94 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,86 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,03 (с, 1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 3,96 (тд, J1=7,9, J2=3,0 Гц, 1H), 3,64 (тд, J1=11,5, J2=2,7 Гц, 1H), 3,17-3,05 (м, 1H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,81-2,75 (м, 1H), 2,59-2,55 (м, 1H), 1,75-1,70 (м, 2H), 1,56-1,48 (м, 2H).

Пример 1.3.7. (S)-2-(R)-8-метоксиизохроман-1-ил)пирролидин (I-47) и (S)-2-(S)-8-метоксиизохроман-1-ил)пирролидин (I-48)



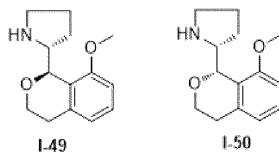
(S)-2-(R)-8-метоксиизохроман-1-ил)пирролидин (I-47) и (S)-2-(S)-8-метоксиизохроман-1-ил)пирролидин (I-48) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.3.1, но с использованием 2-(2-бром-5-метоксифенил)этанола вместо 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола.

(S)-2-(R)-8-метоксиизохроман-1-ил)пирролидин (I-47): MS

(ESI): m/z 234,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,42 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,19 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,76-6,70 (к, J=7,6 Гц, 2H), 5,41 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,26-4,22 (к, J=5,2 Гц, 1H), 3,98-3,82 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,50-3,44 (м, 2H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,58 (д, J=16,0 Гц, 1H), 2,07-1,88 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 1H).

(S)-2-(S)-8-метоксиизохроман-1-ил)пирролидин (I-48): MS (ESI): m/z 234,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,46 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,74-6,71 (м, 2H), 5,02 (с, 1H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,61-3,55 (м, 1H), 3,11-3,042 (м, 1H), 2,78-2,72 (м, 1H), 2,51 (д, J=16,0 Гц, 1H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,04-1,86 (м, 2H), 1,84-1,78 (м, 1H).

Пример 1.3.8. (R)-2-(R)-8-метоксиизохроман-1-ил)пирролидин (I-49) и (R)-2-(S)-8-метоксиизохроман-1-ил)пирролидин (I-50)

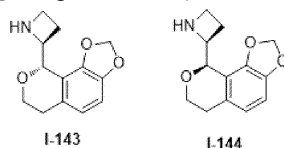


(R)-2-(R)-8-метоксиизохроман-1-ил)пирролидин (I-49) и (R)-2-(S)-8-метоксиизохроман-1-ил)пирролидин (I-50) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.3.1, но с использованием 2-(2-бром-5-метоксифенил)этанола вместо 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола и (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(R)-8-метоксиизохроман-1-ил)пирролидин (I-49): MS (ESI): m/z 234,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD): δ 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,19-4,14 (м, 1H), 3,86-3,82 (м, 4H), 3,63-3,56 (м, 1H), 3,09-2,98 (м, 2H), 2,74-2,60 (м, 2H), 1,99-1,81 (м, 4H).

(R)-2-(S)-8-метоксиизохроман-1-ил)пирролидин (I-50): MS (ESI): m/z 234,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,18 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 4,03-4,01 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,82-3,54 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 3,02-2,93 (м, 1H), 2,60 (д, J=16,0 Гц, 1H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,69-1,53 (м, 1H), 1,52-1,48 (м, 1H).

Пример 1.3.9. (S)-2-(S)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)азетидин (I-143) и (S)-2-(R)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)азетидин (I-144)



(S)-2-(S)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)азетидин (I-143) и (S)-2-(R)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)азетидин (I-144) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.3.1, но с использованием 2-(6-бромбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этанола вместо 2-(2-бром-5-фторфенил)этанола и (S)-трет-бутил-2-формилазетидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

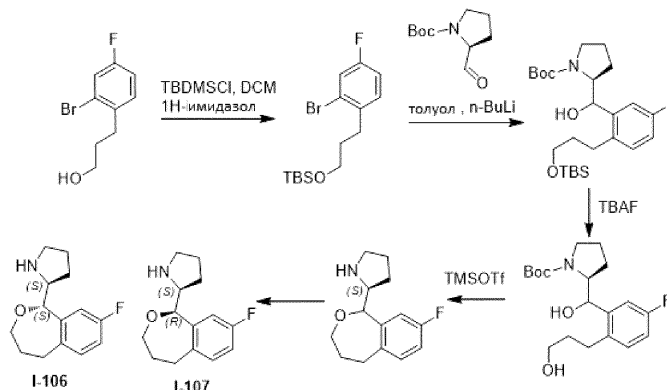
(S)-2-(S)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)азетидин (I-143): MS (ESI): m/z 234,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,69-6,59 (м, 2H), 5,95 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,75-4,74 (м, 1H), 4,61-4,56 (м, 1H), 4,29-4,24 (м, 1H), 3,76-3,72 (м, 1H), 3,58-3,54 (м, 1H), 3,46-3,41 (м, 1H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,70-2,62 (м, 2H), 2,32-2,02 (м, 1H).



(S)-2-(R)-7,9-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-h]изохромен-9-ил)азетидин (I-144): MS (ESI):  $m/z$  234,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) 6,78-6,71 (м, 2H), 5,98 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,28-5,23 (м, 1H), 5,14-5,13 (м, 1H), 4,39-4,36 (м, 1H), 4,02-3,98 (м, 1H), 3,92-3,80 (м, 2H), 3,08-3,01 (м, 1H), 2,71-2,66 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 2H).

Пример 1.4. Процедура D. Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую примером 1.4.1

Пример 1.4.1. (S)-2-(S)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-106) и (S)-2-(R)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-107).

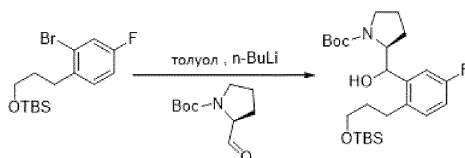


(a) (3-(2-бром-4-фторфенил)пропокси)(трет-бутил)диметилсилан



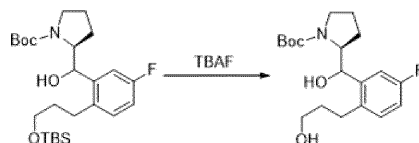
К раствору 3-(2-бром-4-фторфенил)пропанола (14,2 г, 60,9 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли имидазол (8,29 г, 121,8 ммоль) и TBDMSCl (11,9 г, 79,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли воду (300 мл). Смесь экстрагировали DCM (3×150 мл) и органические слои объединяли, промывали, высушивали, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией (PE) с получением 3-(2-бром-4-фторфенил)пропокси)(трет-бутил)диметилсилана (19,6 г) в форме бесцветного масла. MS (ESI):  $m/z$  329 (M+H)<sup>+</sup>.

(b) (2S)-трет-бутил-2-((2-(3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)-5-фторфенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору (3-(2-бром-4-фторфенил)пропокси)(трет-бутил)диметилсилана (6,95 г, 20 ммоль) в толуоле (60 мл) при -78°C добавляли n-BuLi (16 мл, 40 ммоль). После перемешивания смеси при этой температуре в течение 2 ч добавляли (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилат (5,98 г, 30 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение еще 3 ч и гасили хлоридом аммония (насыщ. водный раствор 20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и органическую фазу промывали насыщенным водным солевым раствором (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением желаемого продукта (3,2 г) в форме оранжевого масла.

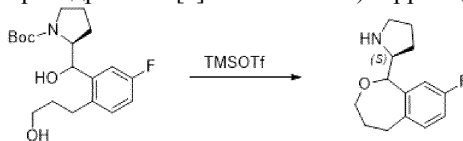
(c) (2S)-трет-бутил-2-((5-фтор-2-(3-гидроксипропил)фенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору (2S)-трет-бутил-2-((2-(3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)-5-фторфенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (3,2 г, 6,84 ммоль) в THF (30 мл) добавляли TBAF (3,58 г, 13,68 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 3 ч растворитель выпаривали в вакууме с получением масла. EtOAc (150 мл) добавляли к сосуду с реагентом и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой

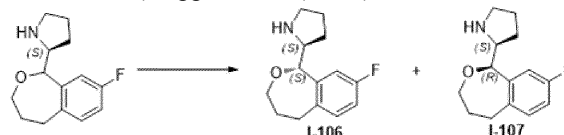
(3×100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z 354 (M+H)<sup>+</sup>

(d) (2S)-2-(8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин



К раствору (2S)-трет-бутил-2-((5-фтор-2-(3-гидроксипропил)фенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (2 г, 5,66 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (3,77 г, 16,98 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 3 ч растворитель выпаривали в вакууме с получением сырого продукта. К сырому продукту добавляли воду (50 мл). Смесь промывали PE (50 мл × 3). NaOH (водный раствор, 40%) добавляли к смеси до основной реакции (pH > 9). Смесь затем экстрагировали DCM (100 мл × 3). Объединенные органические слои были высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта в форме смеси диастереоизомеров. MS (ESI) m/z 236 (M+H)<sup>+</sup>.

(e) (S)-2-(S)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-106) и (S)-2-(R)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-107)

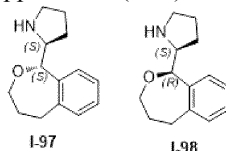


(S)-2-(8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин с предыдущей стадии (800 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-(S)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидина (I-106, 200 мг) и (S)-2-(R)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидина (I-107, 250 мг).

(S)-2-(S)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-106): MS (ESI) m/z 236 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) δ 7,26-7,23 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 2H), 5,06 (м, 1H), 4,28-4,20 (м, 2H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,44-3,31 (м, 2H), 3,17-3,10 (м, 1H), 2,97-2,91 (м, 1H), 2,24-2,05 (м, 4 H), 1,98-1,92 (м, 2H).

(S)-2-(R)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-107): MS (ESI) m/z 236 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) δ 7,28-7,25 (м, 1H), 7,05-6,78 (м, 2H), 4,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,28-4,15 (м, 2H), 4,06-3,99 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 2H), 3,1-3,04 (м, 1H), 2,31-2,11 (м, 3H), 1,86-1,81 (м, 3H)

Пример 1.4.2. (S)-2-(S)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-97) и (S)-2-(R)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-98)

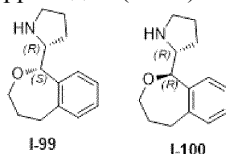


(S)-2-(S)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-97) и (S)-2-(R)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-98) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в Примере 1.4.1, но с использованием 3-(2-бромфенил)пропан-1-ола вместо 3-(2-бром-4-фторфенил)пропан-1-ола.

(S)-2-(S)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-97): MS (ESI) : m/z 218 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD): δ 7,35-7,11 (м, 4H), 4,83 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,31-4,13 (м, 2H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,47-3,34 (м, 2H), 3,17-3,06 (м, 2H), 2,37-2,21 (м, 1H), 2,19-2,06 (м, 2H), 1,96-1,74 (м, 3H).

(S)-2-(R)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-98): MS (ESI): m/z 218 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD): δ 7,36-7,12 (м, 4H), 5,08 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,37-4,18 (м, 2H), 4,02-3,81 (м, 1H), 3,54-3,38 (м, 2H), 3,22-3,16 (м, 1H), 3,10-2,92 (м, 1H), 2,32-1,87 (м, 6H).

Пример 1.4.3. (R)-2-(S)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-99) и (R)-2-(R)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-100).



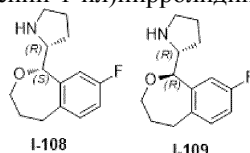
(R)-2-(S)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-99) и (R)-2-(R)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-100) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в

примере 1.4.1, но с использованием 3-(2-бромфенил)пропан-1-ола вместо 3-(2-бром-4-фторфенил)пропан-1-ола и (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-99): MS (ESI) :  $m/z$  218  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) :  $\delta$  7,30-7,16 (м, 4H), 5,07 (д,  $J=3,5$  Гц, 1H), 4,25 (тт,  $J=8,5, 3,2$  Гц, 2H), 3,90 (ддд,  $J=12,2, 10,5, 4,4$  Гц, 1H), 3,47-3,33 (м, 2H), 3,15 (ддд,  $J=14,4, 8,7, 3,4$  Гц, 1H), 2,97 (ддд,  $J=14,5, 8,5, 3,2$  Гц, 1H), 2,28-2,04 (м, 4H), 2,02-1,82 (м, 2H).

(R)-2-(R)-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-100): MS (ESI) :  $m/z$  218  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,37-7,12 (м, 4H), 4,85 (т,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,34-4,12 (м, 2H), 3,99 (ддд,  $J=12,2, 10,7, 4,2$  Гц, 1H), 3,40 (ддд,  $J=24,0, 12,0, 7,5$  Гц, 2H), 3,21-2,95 (м, 2H), 2,27 (дтд,  $J=12,6, 7,8, 4,8$  Гц, 1H), 2,20-2,05 (м, 2H), 1,96-1,72 (м, 3H).

Пример 1.4.4. (R)-2-(S)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-108) и (R)-2-(R)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-109)

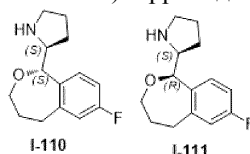


(R)-2-(S)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-108) и (R)-2-(R)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-109) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.4.1, но с использованием (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-108): MS (ESI):  $m/z$  236  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,08-7,04 (м, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 6,80-6,75 (м, 1H), 4,36 (м, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,51 (м, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,40 (м, 1H).

(R)-2-(R)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-109): MS (ESI):  $m/z$  236  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,27-7,23 (м, 1H), 7,01-6,98 (м, 2H), 5,06 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 4,24 (м, 2H), 3,92 (м, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,14 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,11 (м, 4H), 1,93 (м, 2H).

Пример 1.4.5. (S)-2-(S)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-110) и (S)-2-(R)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-111)

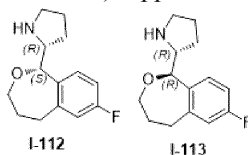


(S)-2-(S)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-110) и (S)-2-(R)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-111) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.4.1, но с использованием 3-(2-бром-5-фторфенил)пропан-1-ола вместо 3-(2-бром-4-фторфенил)пропан-1-ола.

(S)-2-(S)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-110): MS (ESI):  $m/z$  236  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,24 (дд,  $J_1=5,2$  Гц,  $J_2=8,0$  Гц, 1H), 6,91-6,83 (м, 2H), 5,53 (ушир., 1H), 4,55 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,94-3,87 (тт,  $J_1=3,2$  Гц,  $J_2=12,0$  Гц, 1H), 3,85-3,79 (к,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 3,12-3,01 (м, 2H), 2,97-2,91 (м, 1H), 2,06-1,72 (м, 5H), 1,66-1,54 (м, 1H).

(S)-2-(R)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-111): MS (ESI):  $m/z$  236  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,25-7,22 (дд,  $J_1=6,0$  Гц,  $J_2=8,0$  Гц, 1H), 6,90-6,84 (м, 2H), 4,52 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,85-3,79 (тт,  $J_1=3,6$  Гц,  $J_2=11,2$  Гц, 1H), 3,61-3,55 (м, 1H), 3,10-2,86 (м, 4H), 2,21 (ушир., 1H), 2,06-1,75 (м, 6H).

Пример 1.4.6. (R)-2-(S)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-112) и (R)-2-(R)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-113)



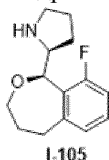
(R)-2-(S)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-112) и (R)-2-(R)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-113) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.4.1, но с использованием 3-(2-бром-5-фторфенил)пропан-1-ола вместо 3-(2-бром-4-фторфенил)пропан-1-ола и (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-112): MS (ESI):  $m/z$  236

$[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) :  $\delta$  7,24-7,21 (дд,  $J_1=5,6$  Гц,  $J_2=8,4$  Гц, 1H), 7,04-6,95 (м, 2H), 5,03 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,29-4,20 (м, 2H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,44-3,33 (м, 2H), 3,16-3,10 (м, 1H), 3,01-2,95 (м, 1H), 2,27-2,06 (м, 4H), 1,97-1,85 (м, 2H).

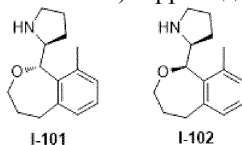
(R)-2-(R)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-113): MS (ESI):  $m/z$  236  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,24 (дд,  $J_1=5,6$  Гц,  $J_2=8,0$  Гц, 1H), 6,91-6,83 (м, 2H), 5,57 (ушир., 1H), 4,55 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,94-3,79 (м, 2H), 3,27-3,21 (м, 1H), 3,12-3,01 (м, 2H), 2,97-2,91 (м, 1H), 2,06-1,72 (м, 5H), 1,66-1,54 (м, 1H).

Пример 1.4.7. (S)-2-(R)-9-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-105)



(S)-2-(R)-9-фтор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-105) был получен с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.4.1, но с использованием 3-(2-бром-3-фторфенил)пропан-1-ола вместо 3-(2-бром-4-фторфенил)пропан-1-ола. ESI:  $m/z=236$  (M+H)<sup>+</sup>.  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,33-7,28 (м, 1H), 7,06-7,01 (м, 2H), 5,37 (с, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 4,09-4,06 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 1H), 3,46-3,35 (м, 3H), 2,69-2,66 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 3H), 2,01-1,96 (м, 1H), 1,89-1,84 (м, 2H).

Пример 1.4.8. ((S)-2-(S)-9-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)пирролидин (I-101) и (S)-2-(R)-9-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-102)

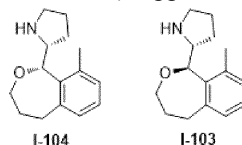


(S)-2-(S)-9-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-101) и (S)-2-(R)-9-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-102) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.4.1, но с использованием 3-(2-бром-3-метилфенил)пропан-1-ола вместо 3-(2-бром-4-фторфенил)пропан-1-ола.

(S)-2-(S)-9-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-101): (ESI)  $m/z$ : 232  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7,11-7,07 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,04-7,02 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,97-6,95 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,06-5,04 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,02-3,96 (м, 1H), 3,61-3,46 (м, 3H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,56-2,51 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,10-2,05 (м, 1H), 2,04 (ушир., 1H), 1,84-1,57 (м, 5H).

(S)-2-(R)-9-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-102): (ESI)  $m/z$ : 232  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD) :  $\delta$  7,18-7,15 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,12-7,10 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,04-7,02 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,39-5,38 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,99-3,94 (м, 1H), 3,61-3,35 (м, 4H), 2,58-2,53 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,35-2,10 (м, 3H), 2,04-1,92 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 2H).

Пример 1.4.9. (R)-2-(S)-9-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-104) и (R)-2-(R)-9-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-103)



(R)-2-(S)-9-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-104) и (R)-2-(R)-9-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-103) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.4.1, но с использованием 3-(2-бром-3-метилфенил)пропан-1-ола вместо 3-(2-бром-4-фторфенил)пропан-1-ола и (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-9-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-104): (ESI)  $m/z$ : 232  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,18-7,15 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,12-7,10 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,04-7,02 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,39-5,38 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,99-3,94 (м, 1H), 3,61-3,35 (м, 4H), 2,58-2,53 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,35-2,10 (м, 3H), 2,04-1,92 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 2H).

(R)-2-(R)-9-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-илпирролидин (I-103): (ESI)  $m/z$ : 232  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,11-7,07 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,04-7,02 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,97-6,95 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,06-5,04 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,02-3,96 (м, 1H), 3,61-3,46 (м, 3H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,56-2,51 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (ушир., 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,84-1,57 (м, 5H).

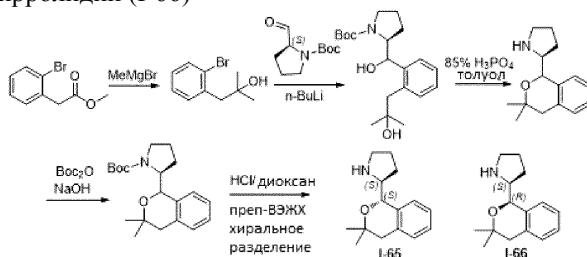
Пример 1.5.

Процедура E.

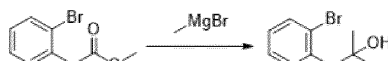
Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую при-

мером 1.5.1.

Пример 1.5.1. (S)-2-(S)-3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин (I-65) и (S)-2-(R)-3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин (I-66)

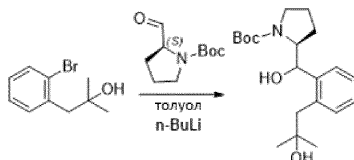


(a) 1-(2-бромфенил)-2-метилпропан-2-ол



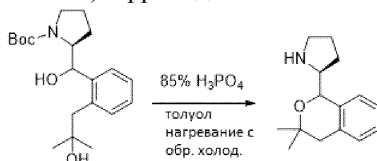
К раствору метил-2-(2-бромфенил)ацетата (5 г, 21,83 ммоль) в THF (100 мл) при -78°C добавляли по каплям метилмагний бромид (21,83 мл, 3М в Et<sub>2</sub>O). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 16 ч, затем постепенно нагревали до комнатной температуры. Смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (2 мл). Через 10 мин смесь экстрагировали EtOAc (3×120 мл). Органические слои объединяли, высушивали, фильтровали и концентрировали. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле (PE:EtOAc=20:1) для получения 1-(2-бромфенил)-2-метилпропан-2-ола (4,5 г) в форме бесцветного масла.

(b) (2S)-трет-бутил-2-(гидрокси(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил)метил)пирролидин-1-карбоксилат



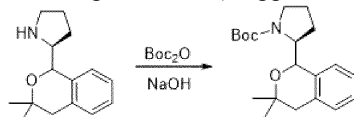
К раствору 1-(2-бромфенил)-2-метилпропан-2-ола (4,5 г, 15,71 ммоль) в толуоле (80 мл) при -78°C добавляли бутиллитий (2,21 г, 34,56 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 1 ч добавляли (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилат (4,07 г, 20,42 ммоль) в толуоле (20 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение еще 3 ч. Смесь выливали в смесь воды со льдом и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток затем очищали колоночной хроматографией с получением сырого продукта (0,99 г). ESI: m/z=350 (M+H<sup>+</sup>).

(c) (2S)-2-(3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин



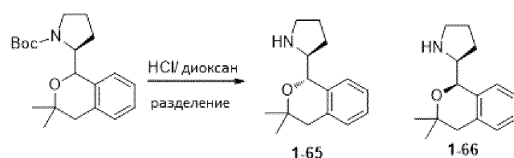
К раствору (2S)-трет-бутил-2-(гидрокси(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (4 г, 5,95 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли 85%-ю фосфорную кислоту (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Тoluол удаляли перегонкой, к полученному остатку добавляли воду (100 мл) и промывали этилацетатом (2×80 мл). Водный слой использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI: m/z=232 (M+H<sup>+</sup>).

(d). (2S)-трет-бутил-2-(3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору (2S)-2-(3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидина в воде с предыдущей стадии при 0°C добавляли NaOH (0,31 г, 7,86 ммоль) и ди-трет-бутил бикарбонат (1,72 г, 7,86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×60 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением (2S)-трет-бутил-2-(3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата 780 мг в форме желтого масла. ESI: m/z=332 (M+H<sup>+</sup>).

(е) (S)-2-(S)-3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин (I-65) и (S)-2-(R)-3,3-диметил-изохроман-1-ил)пирролидин (I-66)

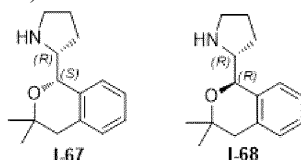


К раствору (2S)-трет-бутил-2-(3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (780 мг, 2,35 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли HCl/диоксан (1,44 г, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения смесь концентрировали, и остаток разделяли преп. ВЭЖХ с получением двух диастереоизомеров, каждый из которых очищали снова хиральной ВЭЖХ: АШ (250·4,6 мм 5 мкм) и мобильная фаза: MeOH (0,1% DEA) с получением (S)-2-(S)-3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидина (I-65) (120 мг) и (S)-2-(R)-3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидина (I-66) (80 мг).

(S)-2-(S)-3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин (I-65): ESI:  $m/z=232$  ( $M+H^+$ ).  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,28-7,37 (м, 3H), 7,19-7,21 (м, 1H), 5,03 (с, 1H), 4,23-4,28 (м, 1H), 3,30-3,33 (м, 2H), 3,06-3,10 (J=15,6 Гц, d, 1H), 2,64-2,68 (J=16 Гц, d, 1H), 2,26-2,32 (м, 2H), 2,02-2,18 (м, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,20 (с, 3H).

(S)-2-(R)-3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин (I-66): ESI:  $m/z=232$  ( $M+H^+$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,17-7,28 (м, 4H), 5,23 (с, 1H), 4,31-4,35 (м, 1H), 3,32-3,37 (м, 2H), 2,89-2,94 (J=16,4 Гц, d, 1H), 2,65-2,69 (J=16 Гц, d, 1H), 2,03-2,08 (м, 1H), 1,93-1,98 (м, 1H), 1,70-1,76 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,21 (с, 3H).

Пример 1.5.2. ((R)-2-(S)-3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин (I-67) и (R)-2-(R)-3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин (I-68)



(R)-2-(S)-3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин (I-67) и (R)-2-(R)-3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин (I-68) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в Примере 1.5.1, но с использованием (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

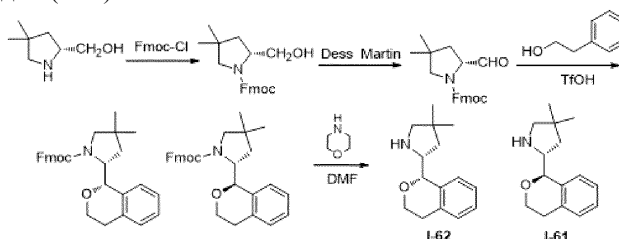
(R)-2-(S)-3,3-диметилизохроман-1-ил)пирролидин (I-67): ESI:  $m/z=232$  ( $M+H^+$ ).  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,14-7,25 (м, 4H), 5,15 (с, 1H), 4,01-4,06 (м, 1H), 3,24-3,32 (м, 1H), 3,10-3,16 (м, 1H), 2,87-2,91 (J=15,6 Гц, d, 1H), 2,62-2,66 (J=15,6 Гц, d, 1H), 1,83-1,95 (м, 2H), 1,56-1,67 (м, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,19 (с, 3H).

(R)-2-(R)-3,3-диметил-изохроман-1-ил)пирролидин (I-68): ESI:  $m/z=232$  ( $M+H^+$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,28-7,36 (м, 3H), 7,19-7,21 (м, 1H), 5,03 (с, 1H), 4,23-4,27 (м, 1H), 3,23-3,32 (м, 2H), 3,05-3,09 (J=16 Гц, d, 1H), 2,64-2,68 (J=16 Гц, d, 1H), 2,26-2,32 (м, 2H), 2,04-2,17 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,20 (с, 3H).

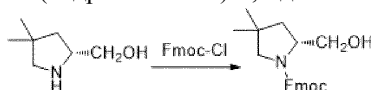
Пример 1.6. Общая процедура F

Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую Примером 1.6.1.

Пример 1.6.1. (R)-2-(S)-изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин (I-62) и (R)-2-(R)-изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин (I-61)



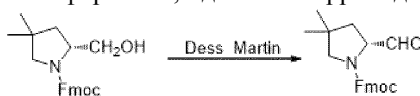
(а) (R)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(гидроксиметил)-4,4-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



К раствору (R)-(4,4-диметилпирролидин-2-ил)метанола (3,2 г, 24,77 ммоль) в THF (100 мл) и воде (30 мл) добавляли  $Na_2CO_3$  (7,87 г, 74,30 ммоль) в форме твердого вещества. Суспензию охлаждали до  $0^\circ C$  и добавляли по каплям Fmoc-Cl (9,61 г, 37,15 ммоль). После добавления холодную ванну удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (200 мл).

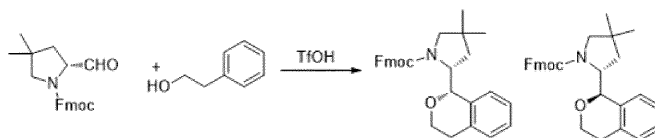
Полученное твердое вещество отфильтровывали через слой Целита. Фильтрат отделяли и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенные органические слои промывали разведенным соевым раствором (50 мл × 2), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией (EtOAc/PE=1:10) с получением продукта (7,1 г) в форме бесцветного масла. LC/MS (ESI +):  $m/z=352,3$  (M+H).

(b) (R)-(9E-флуорен-9-ил)метил-2-формил-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилат



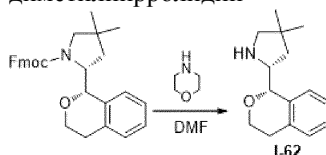
К раствору (R)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(гидроксиформил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (7,1 г, 20,20 ммоль) в DCM (80 мл) медленно при 0°C добавляли реактив Десс-Мартина (25,71 г, 60,61 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и реакционную смесь затем гасили  $\text{NaHCO}_3$  (насыщ. водный раствор 100 мл). Полученную смесь затем экстрагировали DCM (200 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл × 2), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией (EtOAc/PE=1:10) с получением продукта (3,25 г) в форме бесцветного масла. LC/MS (ESI +):  $m/z=351,2$  (M+H).

(c) (R)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(S)-изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилат и (R)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(R)-изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилат



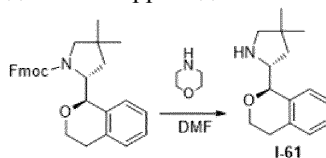
К раствору (R)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-формил-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,25 г, 9,30 ммоль) в DCM (16 мл) при 0°C добавляли 2-фенилэтанол (1,136 г, 9,30 ммоль) и TfOH (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердый  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  добавляли для доведения pH до значения 7-8, и добавляли EtOAc (300 мл). Смесь промывали водой (100 мл × 2), насыщ. NaCl (100 мл × 2), высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением (R)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(S)-изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,02 г) и (R)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(R)-изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (I-11) (805 мг). LCMS: 454,1 (M+H).

(d) (R)-2-(S)-изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин



К раствору (R)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(S)-изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,02 г) в DMF (8 мл) добавляли морфолин (8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали. К фильтрату добавляли EtOAc (200 мл), и смесь затем промывали водой (30 мл × 3), насыщ. NaCl (30 мл × 3), высушивали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (300 мг). LCMS: 232,2 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): 7,28-7,10 (м, 4H), 4,96 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 2H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,80 (д,  $J=10,8$  Гц, 1H), 2,70-2,61 (м, 2H), 1,40-1,26 (м, 1H), 1,24-1,19 (м, 1H), 1,03 (с, 3H), 1,01 (с, 3H).

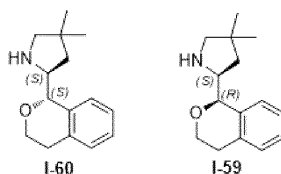
(e) (R)-2-(R)-изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин



К раствору (R)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(R)-изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин-1-карбоксилата (805 мг) в DMF (8 мл) добавляли морфолин (8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали, и к фильтрату добавляли EtOAc (200 мл). Смесь промывали водой (30 мл × 3), насыщ. NaCl (30 мл × 3), высушивали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (242 мг). LC-MS: 232,2 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): 7,28-7,10 (м, 4H), 4,71 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,25-4,0 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 2H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,80 (д,  $J=10,8$  Гц, 1H), 2,70-2,61 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 1H), 1,68-1,63 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,08 (с, 3H).

Пример 1.6.2. (S)-2-(S)изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин (I-60) и (S)-2-(R)-изохроман-1-ил)-

4,4-диметилпирролидин (I-59).



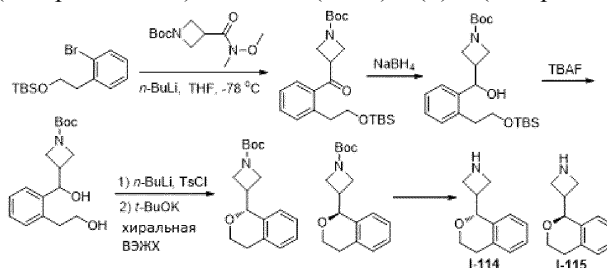
(S)-2-(S)изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин (I-60) и (S)-2-(R)изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин (I-59) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.6.1, но с использованием (S)-(4,4-диметилпирролидин-2-ил)метанола вместо (R)-(4,4-диметилпирролидин-2-ил)метанола.

(S)-2-(S)изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин (I-60): LC-MS:232,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 9,62 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,33-7,18 (м, 4H), 4,90 (с, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,17-3,04 (м, 1H), 2,83-2,66 (м, 2H), 2,58-2,53 (м, 1H), 2,12-1,93 (м, 1H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,17 (с, 3H), 1,12 (с, 3H).

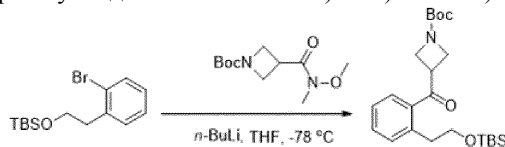
(S)-2-(R)изохроман-1-ил)-4,4-диметилпирролидин (I-59): LC-MS: 232,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): 9,62 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,33-7,18 (м, 4H), 4,90 (с, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 4,27-4,18 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,17-3,04 (м, 1H), 2,83-2,66 (м, 2H), 2,58-2,53 (м, 1H), 2,12-1,93 (м, 1H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,17 (с, 3H), 1,12 (с, 3H).

Пример 1.7. Процедура G. Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую примером 1.7.1.

Пример 1.7.1. (R)-3-(изохроман-1-ил)азетидина (I-114) и (S)-3-(изохроман-1-ил)азетидина (I-115).

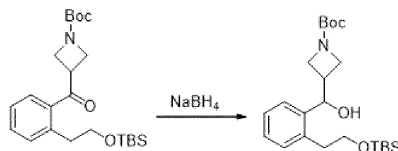


(a). трет-бутил-3-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)бензоил)азетидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору (2-бромфенетокси)трет-бутил диметилсилана (15,77 г, 50 ммоль) в сухом THF (200 мл) добавляли по каплям *n*-бутиллитий (25 мл, 60 ммоль, раствор 2,4 М в гексане) при -78 °C в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли по каплям раствор трет-бутил-3-(метокси(метил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (12,2 г, 50 ммоль) в сухом THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 ч и затем гасили добавлением насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом, и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат: 5/1) с получением бутилдиметилсилил(окси)этилбензоил)азетидин-1-карбоксилат (13,3 г) в форме бесцветного масла.

(b) трет-бутил-3-((2-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)(гидрокси)метил)азетидин-1-карбоксилат

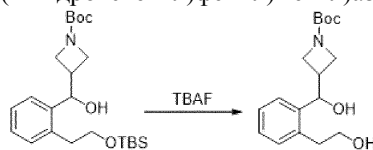


К раствору трет-бутил-3-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензоил)азетидин-1-карбоксилата (13,22 г, 31,5 ммоль) в метаноле (157 мл) медленно при 0 °C добавляли боргидрид натрия (1,79 г, 47,25 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли и к остатку добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку. Слои разделяли, и органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир=1:5) с получением про-



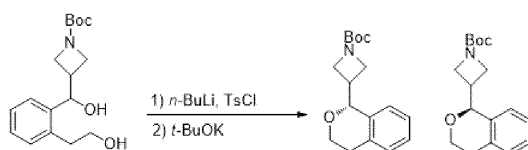
дукта (13 г) в форме бесцветного масла.

(с) трет-бутил-3-((2-(2-гидроксиэтил)фенил)метил)азетидин-1-карбоксилат



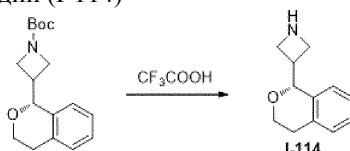
К раствору трет-бутил-3-((2-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)(гидрокси)метил)азетидин-1-карбоксилата (6,5 г, 15,42 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл) при 0°C добавляли тетрабутиламмоний фторид (4,03 г, 15,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и растворитель удаляли. Остаток разбавляли EtOAc (500 мл), промывали солевым раствором (4×50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1:5) с получением продукта в форме бесцветного масла (4,7 г).

(d) (R)-трет-бутил-3-(изохроман-1-ил)азетидин-1-карбоксилат и (S)-трет-бутил-3-(изохроман-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



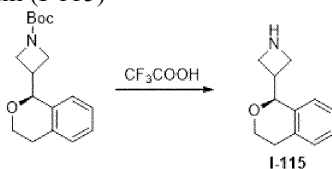
К раствору трет-бутил-3-(гидрокси (2-(2-гидроксиэтил)фенил)метил)азетидин-1-карбоксилата (4,5 г, 14,64 ммоль) в толуоле (100 мл) при 0°C добавляли *n*-бутиллитий (6,89 мл, 16,54 ммоль). Через 30 мин к смеси добавляли 4-метилбензолсульфонил хлорид (3,15 г, 16,54 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение еще 1 ч и добавляли *n*-бутиллитий (9,15 мл, 21,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч и затем вливали в смесь воды со льдом и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением рацемической смеси трет-бутил-3-(изохроман-1-ил)азетидин-1-карбоксилата в форме желтого масла (1,5 г). Рацемат затем разделяли хиральной ВЭЖХ, колонка: OZ-H (250×4,6 мм 5 мкм) и мобильная фаза: MeOH (0,1%DEA) с получением (R)-трет-бутил-3-(изохроман-1-ил)азетидин-1-карбоксилата и (S)-трет-бутил-3-(изохроман-1-ил)азетидин-1-карбоксилата в форме бесцветного масла.

(e) (R)-3-(изохроман-1-ил)азетидин (I-114)



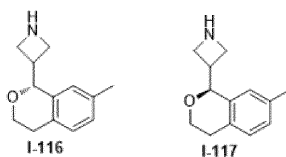
К раствору (R)-трет-бутил-3-(изохроман-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,38 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и растворитель удаляли. Остаток растворяли в воде (15 мл) с последующим добавлением водного раствора NH<sub>4</sub>OH. Полученную смесь экстрагировали DCM (20 мл × 5). Органическую фазу объединяли, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (R)-3-(изохроман-1-ил)азетидина (I-114) (0,25 г) в форме желтого масла. MS (ESI): *m/z* 190 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) δ 7,26-7,17 (м, 3H), 7,13-7,06 (м, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,34-4,22 (м, 2H), 3,98-3,82 (м, 2H), 3,77 (дд, J=10,4, 6,3 Гц, 1H), 3,69-3,55 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,79-2,67 (м, 1H).

(f) (S)-3-(изохроман-1-ил)азетидин (I-115)



К раствору (S)-трет-бутил-3-(изохроман-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,45 г, 1,56 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли по каплям 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и растворитель удаляли. Остаток растворяли в воде (15 мл) с последующим добавлением водного раствора NH<sub>4</sub>OH. Полученную смесь экстрагировали DCM (20 мл × 5). Органическую фазу объединяли, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (S)-3-(изохроман-1-ил)азетидина (0,27 г) в форме желтого масла. MS (ESI): *m/z* 190 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) δ 7,15-7,04 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,16 (п, J=10,2 Гц, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,65 (дд, J=10,3, 6,4 Гц, 1H), 3,55-3,44 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,61 (д, J=16,5 Гц, 1H).

Пример 1.7.2. ((R)-3-(7-метилизохроман-1-ил)азетидин (I-116) и (S)-3-(7-метилизохроман-1-ил)азетидин (I-117).



(R)-3-(7-метилизохроман-1-ил)азетидин (I-116) и (S)-3-(7-метилизохроман-1-ил)азетидин (I-117) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.7.1, но с использованием (2-бром-4-метилфенетокси)(трет-бутил)диметилсилана вместо (2-бромфенетокси)(трет-бутил)диметилсилана.

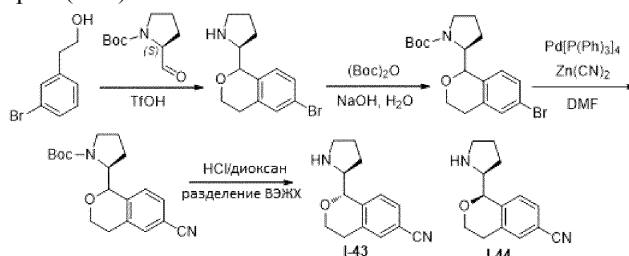
(R)-3-(7-метилизохроман-1-ил)азетидин (I-116): MS  $m/z$  204  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,06 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,36 (м, 1H), 4,33-4,20 (м, 2H), 3,98-3,89 (м, 1H), 3,88-3,72 (м, 2H), 3,67-3,54 (м, 1H), 3,19-3,04 (м, 1H), 2,67 (д,  $J=15,5$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H).

(S)-3-(7-метилизохроман-1-ил)азетидин (I-117): MS  $m/z$  204  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,05 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,36 (м, 1H), 4,27 (дд,  $J=15, 6, 7,1$  Гц, 2H), 3,93 (т,  $J=9,6$  Гц, 1H), 3,89-3,72 (м, 2H), 3,66-3,54 (м, 1H), 3,20-3,05 (м, 1H), 2,67 (д,  $J=15,3$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H).

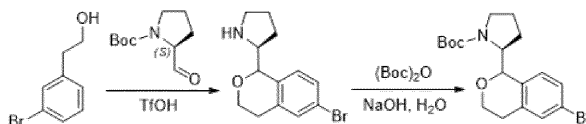
Пример 1.8. Процедура Н.

Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую примером 1.8.1.

Пример 1.8.1. (S)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-карбонитрил (I-43) и (R)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-карбонитрил (I-44)

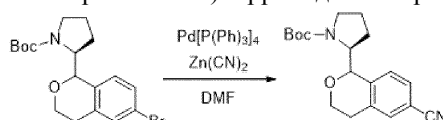


(a) (2S)-трет-бутил-2-(6-бромизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



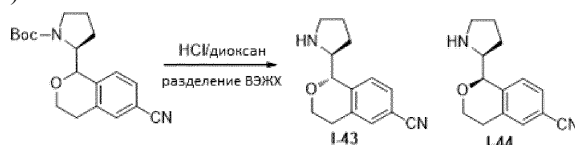
(2S)-трет-бутил-2-(6-бромизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат получали с помощью Общей Процедуры А, исходя из 2-(3-бромфенил)этанола и (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(b) (2S)-трет-бутил-2-(6-цианоизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Смесь (2S)-трет-бутил-2-(6-бромизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (3,93 г, 10,31 ммоль), дицианоцинка (2,42 г, 20,63 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (1,19 г, 1,03 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 3 ч в атмосфере азота. После завершения смесь фильтровали, и фильтрат очищали флэш-хроматографией с получением продукта (2,2 г) в форме светло-желтого масла.

(c) (S)-1-(S)пирролидин-2-ил)изохроман-6-карбонитрил (I-43) и (R)-1-(S)пирролидин-2-ил)изохроман-6-карбонитрил (I-44)



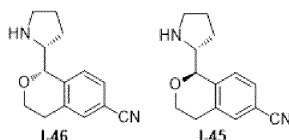
(2S)-трет-бутил-2-(6-цианоизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (2,1 г, 6,39 ммоль) перемешивали в смеси HCl/диоксан (3 М) (20 мл) при комнатной температуре в течение приблизительно 2 ч. К смеси добавляли NH<sub>4</sub>OH (водный раствор) до pH 8~9 и смесь концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением двух диастереоизомеров, каждый из которых затем отдельно очищали хиральным разделением с использованием колонки: AY-H (250·4,6 мм 5 мкм); мобильная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=80:20, с последующим другим хиральным разделением с использованием колонки: OJ-H 4,6·250 мм 5 мкм, мобильная фаза: MeOH (0,1% DEA), с полу-

чением I-43 и I-44. MS (ESI)  $m/z$  229,1 (M+H)<sup>+</sup>.

(S)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-карбонитрил (I-43): MS (ESI)  $m/z$  229,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,49-7,40 (m, 3 H), 4,79 (с, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,80-2,67 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 5H).

(R)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-карбонитрил (I-44): MS (ESI)  $m/z$ : 229,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,62 (д, J=7,2 Гц, 2 H), 7,42 (д, J=8, 4 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,42-4,33 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,79 (д, J=16,8 Гц, 1H), 2,11-1,93 (m, 2 H), 1,79-1,72 (m, 2H).

Пример 1.8.2. (S)-1-(R)пирролидин-2-ил)изохроман-6-карбонитрил (I-46) и (R)-1-(R)пирролидин-2-ил)изохроман-6-карбонитрил (I-45)

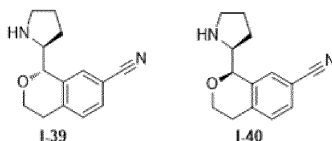


(S)-1-(R)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-карбонитрил (I-46) и (R)-1-(R)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-карбонитрил (I-45) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.8.1, но с использованием (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(S)-1-(R)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-карбонитрил (I-46): ESI:  $m/z=229$  (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,62-7,63 (J=6,8 Гц, d, 1H), 7,43-7,45 (J=8,4 Гц, d, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,33-4,43 (m, 2H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,34-3,39 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 1H), 2,64-2,77 (m, 2H), 2,77-2,81 (J=16 Гц, d, 1H), 1,94-2,10 (m, 2H), 1,65-1,79 (m, 2H).

(R)-1-(R)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-карбонитрил (I-45): ESI:  $m/z=229$  (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,65-7,67 (J=13,2 Гц, d, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,28-4,35 (m, 2H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,77-2,82 (J=17,2 Гц, d, 1H), 2,07-2,35 (m, 4H).

Пример 1.8.3. (S)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-7-карбонитрил (I-39) и (R)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-7-карбонитрил (I-40)

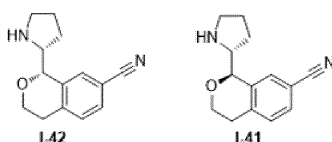


(S)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-7-карбонитрил (I-39) и (R)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-7-карбонитрил (I-40) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.8.1, но с использованием 2-(4-бромфенил)этанола вместо 2-(3-бромфенил)этанола.

(S)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-7-карбонитрил (I-39): MS (ESI):  $m/z$  229 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,78 (с, 1H), 7,66 (дд, J=7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,45-4,24 (m, 2H), 3,87 (тд, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 3,32-3,19 (m, 3H), 2,82 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,41-2,23 (m, 2H), 2,22-1,97 (m, 2H).

(R)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-7-карбонитрил (I-40) :MS (ESI):  $m/z$  229 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,72 (д, J=23,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,43 (тд, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=11,4. 6,0 Гц, 1H), 3,83 (тд, J=11,7. 2,9 Гц, 1H), 3,38 (ддд, J=11,9, 10,4, 7,6 Гц, 2H), 3,18 (ддд, J=17,8, 11,9, 6,2 Гц, 1H), 2,82 (д, J=17,0 Гц, 1H), 2,14-1,90 (m, 2H), 1,87-1,66 (m, 2H).

Пример 1.8.4. (S)-1-(R)-пирролидин-2-ил)изохроман-7-карбонитрил (I-42) и (R)-1-(R)-пирролидин-2-ил)изохроман-7-карбонитрил (I-41)



(S)-1-(R)-пирролидин-2-ил)изохроман-7-карбонитрил (I-42) и (R)-1-(R)-пирролидин-2-ил)изохроман-7-карбонитрил (I-41) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.8.1, но с использованием 2-(4-бромфенил)этанола вместо 2-(3-бромфенил)этанола и (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(S)-1-(R)-пирролидин-2-ил)изохроман-7-карбонитрил (I-42): MS (ESI)  $m/z$ : 229,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,70 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8, 0 Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,37-4,11 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 2 H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,81 (д, J=16,4 Гц, 1H), 2,10-1,82 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H).

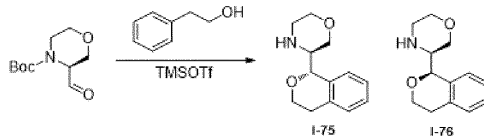
(R)-1-(R)-пирролидин-2-ил)изохроман-7-карбонитрил (I-41): MS (ESI)  $m/z$ : 229,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,78 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8, 0 Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,36-

4,59 (м, 2H), 3,90-3,83 (м, 1H), 3,32-3,22 (м, 3 H), 2,81 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,34-2,03 (м, 4 H).

Пример 1.9. Процедура I.

Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую примером 1.9.1.

Пример 1.9.1. (S)-3-(S)изохроман-1-ил)морфолин (I-75) и (S)-3-(R)изохроман-1-ил)морфолин (I-76)

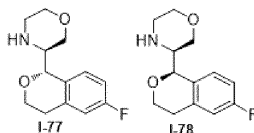


К раствору (S)-трет-бутил-3-формилморфолин-4-карбоксилата (0,5 г, 2,32 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TMSOTf (2,06 г, 9,28 ммоль) и 2-фенилэтанол (0,28 г, 2,32 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, вливали в воду со льдом, экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали, фильтровали, и растворитель удаляли. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая (S)-3-(S)-изохроман-1-ил) морфолин (I-75) (70 мг) и (S)-3-(R)-изохроман-1-ил)морфолин (I-76) (50 мг) в форме оранжевого масла.

(S)-3-(S)изохроман-1-ил)морфолин (I-75): MS (ESI) m/z 220 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) δ 7,33 (м, 3H), 7,26 (м, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,23 (м, 2H), 3,98 (м, 3H), 3,77 (м, 2 H), 3,18 (м, 3 H), 2,73 (м, 1H).

(S)-3-(R)изохроман-1-ил)морфолин (I-76): MS (ESI) m/z 220 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) δ 7,22 (м, 3H), 7,15 (м, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,18 (м, 1H), 3,72 (м, 2H), 3,38 (м, 4H), 2,98 (м, 3H), 2,63 (м, 1H).

Пример 1.9.2. (S)-3-(S)-6-фторизохроман-1-ил)морфолин (I-77) и (S)-3-(R)-6-фторизохроман-1-ил)морфолин (I-78)



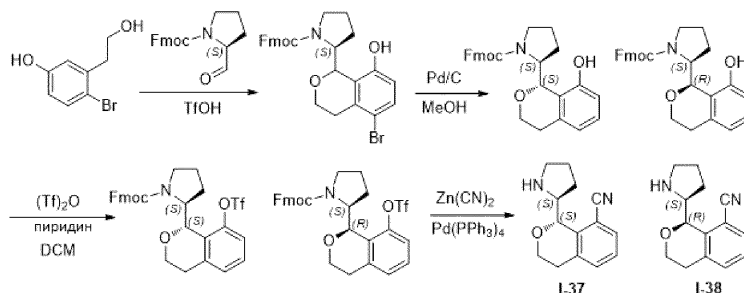
(S)-3-(S)-6-фторизохроман-1-ил)морфолин (I-77) и (S)-3-(R)-6-фторизохроман-1-ил)морфолин (I-78) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.9.1, но с использованием 2-(3-фторфенил)этанола вместо 2-фенилэтанола.

(S)-3-(S)-6-фторизохроман-1-ил)морфолин (I-77) : MS (ESI) m/z 238 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) δ 7,23 (м, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,39 (м, 4 H), 3,00 (м, 3 H), 2,65 (м, 1H).

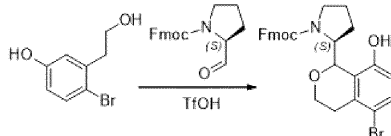
(S)-3-(R)-6-фторизохроман-1-ил)морфолин (I-78): MS (ESI) m/z 238 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР соль HCl, (400 МГц, MeOD) δ 7,23 (м, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,70 (м, 3 H), 3,47 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,67 (м, 1H).

Пример 1.10. Процедура J.

Пример 1.10.1. (S)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-8-карбонитрил (I-37) и (R)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-8-карбонитрил (I-38)



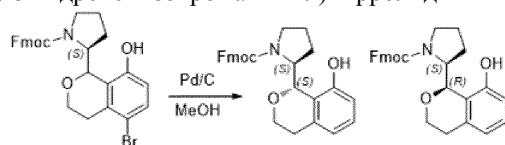
(a) (2S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(5-бром-8-гидроксиизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



4-бром-3-(2-гидроксиэтил)фенол (4,0 г, 18,43 ммоль), (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-формилпирролидин-1-карбоксилат (8,88 г, 27,65 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали при 0°C. Кислоту (10 мл) добавляли по каплям к раствору при этой температуре. Смесь перемешивали при 0°C в течение еще 2-3 ч и добавляли воду со льдом (100 мл). Смесь фильтровали при пониженном давлении, промывали метанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и затем экстрагировали этилацетатом (3×100

мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат=20:1-10:1-5:1) для получения желаемого продукта в форме бесцветного твердого вещества. MS (ESI)  $m/z$  520,1 (M+H)<sup>+</sup>

(b) (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(S)-8-гидроксиизохroman-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат и (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(R)-8-гидроксиизохroman-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



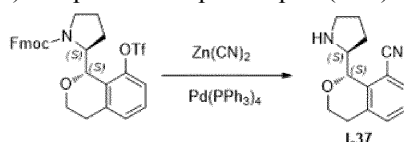
Палладий на активированном угле 10% Pd/C (3,2 г) добавляли к раствору (2S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(5-бром-8-гидроксиизохroman-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (10,3 г, 19,80 ммоль) в метаноле (150 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита при пониженном давлении, промывали метанолом (3×100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат=20:1-10:1-5:1) с получением двух стереоизомеров, (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(S)-8-гидроксиизохroman-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,1 г) и (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(R)-8-гидроксиизохroman-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (2,1 г) в форме твердого вещества белого цвета. MS (ESI)  $m/z$  442,1 (M+H)<sup>+</sup>

(c) (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(S)-8-(трифторметилсульfonyлокси)изохroman-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,35 мл, 2,26 ммоль) добавляли к раствору (2S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(8-гидроксиизохroman-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,13 ммоль), пиридина (890 мг, 11,3 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение приблизительно 2~3 ч и добавляли воду со льдом (80 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали, высушивали, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта (850 мг) в форме светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI)  $m/z$  573,9 (M+H)<sup>+</sup>.

(d). (S)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохroman-8-карбонитрил (I-37)



Смесь (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(S)-8-(трифторметилсульfonyлокси)изохroman-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (850 мг, 1,48 ммоль), дицианоцинка (350 мг, 2,96 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)платины (350 мг, 0,30 ммоль) в диметилсульфоксиде (6 мл) перемешивали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 6,5 ч. Смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали и добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали смесью дихлорметан:метанол=20:1 (3×80 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (80 мл), высушивали, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали преп.-ВЭЖХ с получением I-37 (158 мг) в форме светло-желтого масла. MS (ESI)  $m/z$  228,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) : δ 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,60-7,49 (м, 2H), 4,69 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,37-4,32 (к, J=6,4 Гц, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 2H), 3,74-3,66 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,86-2,82 (дд, J1=3,2 Гц, J2=13,6 Гц, 1H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,38-2,31 (м, 1H), 2,14-1,98 (м, 2H).

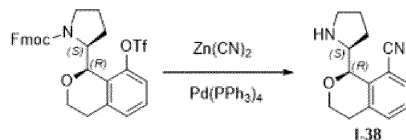
(e) (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(R)-8-(трифторметилсульfonyлокси)изохroman-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,33 мл, 2 ммоль) добавляли к раствору (2S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(R)-8-гидроксиизохroman-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (441 мг, 1 ммоль), пиридина (790 мг, 10,0 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение приблизительно 2-3 ч и добавляли воду со льдом (60 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали, фильтровали и кон-

центрировали в вакууме с получением сырого продукта (713 мг) в форме светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI)  $m/z$  573,9 (M+H)<sup>+</sup>.

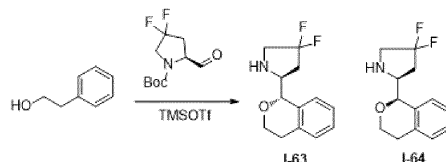
(f) (S)-1-(R)-пирролидин-2-ил)изохроман-8-карбонитрил (I-38)



Смесь (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-2-(R)-8-(трифторметилсульфонилокси)изохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (713 мг, 1,24 ммоль), дицианоцинка (291 мг, 2,48 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)платины (1,43 г, 1,24 ммоль) в диметилсульфоксиде (6 мл) перемешивали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 6,5 ч. Смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали и добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали смесью дихлорметан:метанол=20:1 (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), высушивали, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с последующей очисткой хиральной ВЭЖХ с использованием колонки: OZ-H 250\*4,6 мм 5 мкм; растворитель: MeOH (DEA 0,1%) с получением (S)-1-(R)-пирролидин-2-ил)изохроман-8-карбонитрила (I-38) в форме светло-желтого масла (86 мг). MS (ESI)  $m/z$  228,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (HCl, 400 МГц, MeOD) : δ 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71-7,60 (м, 2H), 4,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,32-4,24 (м, 2H), 3,88-3,83 (м, 1H), 3,72-3,67 (м, 1H), 3,62-3,56 (м, 1H), 3,28-3,20 (м, 1H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,30-2,12 (м, 4H).

Пример 1.11. Процедура К.

Пример 1.11.1. (S)-4,4-дифтор-2-(S)-изохроман-1-ил)пирролидин (I-63) и (S)-4,4-дифтор-2-(R)-изохроман-1-ил)пирролидин (I-64).



К раствору (S)-трет-бутил-4,4-дифтор-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 3,4 ммоль) добавляли 2-фенилэтанол (0,42 г, 3,4 ммоль) и триметилсилил трифторметансульфонат (2,27 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Воду (100 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали преп. ВЭЖХ с получением (S)-4,4-дифтор-2-(S)-изохроман-1-ил)пирролидина (I-63, 200 мг) и (S)-4,4-дифтор-2-(R)-изохроман-1-ил)пирролидина (I-64, 180 мг).

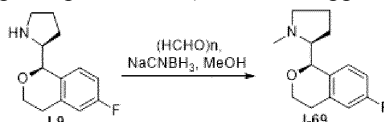
(S)-4,4-дифтор-2-(S)-изохроман-1-ил)пирролидин (I-63): ESI:  $m/z$ =240 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25-7,18 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 2H), 5,01 (с, 1H), 4,25 (ддд, J=11.1, 5,8, 1,3 Гц, 1H), 3,97-3,86 (м, 1H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,22-3,00 (м, 2H), 2,64 (д, J=16,2 Гц, 1H), 2,21-2,01 (м, 2H), 1, 96-1, 84 (м, 1H).

(S)-4,4-дифтор-2-(R)-изохроман-1-ил)пирролидин (I-64): ESI:  $m/z$ =240 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25-7,18 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 2H), 5,01 (с, 1H), 4,25 (ддд, J=11,1, 5,8, 1,3 Гц, 1H), 3,97-3,86 (м, 1H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,22-3,00 (м, 2H), 2,64 (д, J=16,2 Гц, 1H), 2,21-2,01 (м, 2H), 1, 96-1, 84 (м, 1H).

Пример 1.12. Процедура L

Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую примером 1.12.1.

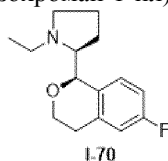
Пример 1.12.1. (S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-ил)-1-метилпирролидин (I-69)



К раствору (S)-2-(R)-6-фторизохроман-1-ил)пирролидина (I-9, 0,13 г, 0,6 ммоль) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли (HCHO)<sub>n</sub> (0,09 г, 3 ммоль) и NaCNBH<sub>3</sub> (0,15 г, 2,4 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с последующей нейтрализацией с использованием NaHCO<sub>3</sub> (насыщ. водный раствор). Раствор экстрагировали DCM (50 мл × 2). Органические слои высушивали, фильтровали, и растворитель выпаривали в вакууме с получением желаемого продукта в форме желтого масла (80 мг). (ESI)  $m/z$ : 236 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD) δ 7,27-7,23 (дд, J=5,6

Гц,  $J_2=8,8$  Гц, 1H), 7,04-6,98 (м, 2H), 5,33 (с, 1H), 4,34-4,30 (м, 1H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,73-3,67 (м, 1H), 3,28-3,21 (к,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,16-3,10 (м, 4H), 2,75-2,71 (д,  $J=16,4$  Гц), 2,11-1,67 (м, 4H).

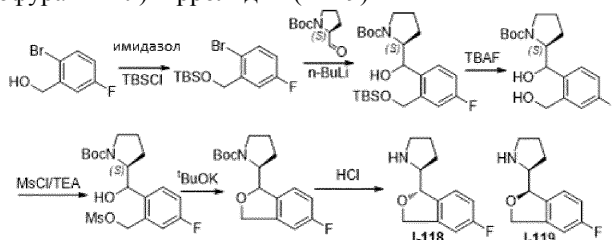
Пример 1.12.2. (S)-1-этил-2-(R)-6-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-70)



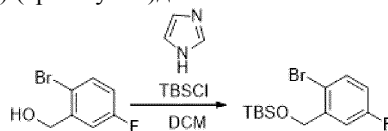
(S)-1-этил-2-(R)-6-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-70) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.12.1, но с использованием ацетальдегида вместо (HCHO). ESI  $m/z$ : 250  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,27-7,24 (дд,  $J_1=5,6$  Гц,  $J_2=8,4$  Гц, 1H), 7,05-6,98 (м, 2H), 5,31 (с, 1H), 4,37-4,30 (м, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,86-3,59 (м, 3H), 3,30-3,08 (м, 3H), 2,75-2,71 (д,  $J=16,4$  Гц, 1H), 2,08-1,94 (м, 2H), 1,87-1,75 (м, 2H), 1,49-1,43 (т, 3H).

Пример 1.13. Процедура М. Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую примером 1.13.1.

Пример 1.13.1. (S)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-118) и (S)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-119)

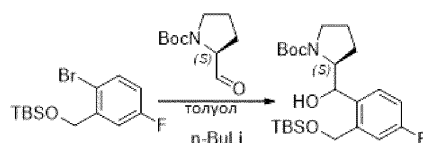


(a) (2-бром-5-фторбензилокси) (трет-бутил)диметилсилан



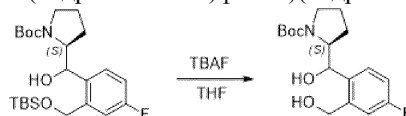
К раствору (2-бром-5-фторфенил)метанола (25,6 г, 124,86 ммоль) в дихлорметане (750 мл) добавляли 1H-имидазол (17 г, 249,72 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (37,64 г, 249,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем промывали соевым раствором (3×200 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя петролейным эфиром) с получением продукта в форме бесцветного масла (36,2 г).

(b) (2S)-трет-бутил-2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторфенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору ((2-бром-5-фторбензилокси)(трет-бутил)диметилсилана (3,19 г, 10 ммоль) в толуоле (25 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям трет-бутиллитий (0,96 г, 15 ммоль). Реакцию перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли по каплям (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилат (2,99 г, 15 ммоль) в толуоле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 3 ч и вливали в замороженную воду. Органическую фазу разделяли и промывали соевым раствором (3×70 мл), высушивали над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией (PE:EtOAc=15:1) с получением целевого соединения (4 г) в форме бесцветного масла.

(c) (S)-трет-бутил-2-((4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору (2S)-трет-бутил-2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторфенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (5,5 г, 11,4 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли тетрабутиламмоний фторид (2,98 г, 11,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре среды в течение 16 ч и затем концентрировали с получением остатка, который разбавляли этилацетатом (200 мл), нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия, промывали соевым раствором (4×50

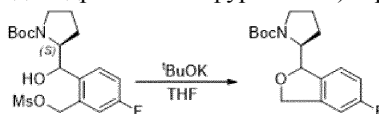
мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением целевого соединения в форме бесцветного масла (3,3 г), MS (ESI):  $m/z$  326 [M+H]<sup>+</sup>.

(d) (S)-трет-бутил-2-((4-фтор-2-(метилсульфонилокси)метил)фенил)(гидрокси)метилпирролидин-1-карбоксилат



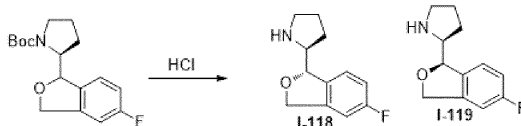
К раствору (2S)-трет-бутил-2-((4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (3 г, 7,38 ммоль) в этилацетате (150 мл) добавляли метансульфонил хлорид (0,8 г, 7,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем промывали водой (3×100 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (3,4 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(e) (S)-трет-бутил-2-(5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору (2S)-трет-бутил-2-((4-фтор-2-((метилсульфонил)окси)метил)фенил)(гидрокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (3 г, 7,44 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (2,5 г, 22,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения к смеси добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (3×80 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=20:1) с получением целевого соединения (1,9 г) в форме бесцветного масла.

(f) (S)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-118) и (S)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-119)

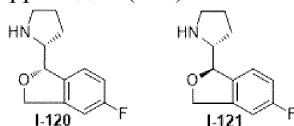


К раствору (2S)-трет-бутил-2-(5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,33 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (0,58 г, 16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч для получения смеси двух диастереоизомеров, которую разделяли ВЭЖХ с получением (S)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидина (I-118) и (S)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидина (I-119).

(S)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-118): ESI:  $m/z=208$  (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,39-7,43 (м, 1H), 7,11-7,14 (м, 2H), 5,38 (с, 1H), 5,08-5,26 (м, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 3,29-3,33 (м, 1H), 2,01-2,33 (м, 6H).

(S)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-119): ESI:  $m/z=208$  (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,35-7,38 (м, 1H), 7,10-7,14 (м, 2H), 5,63 (с, 1H), 5,15-5,26 (м, 2H), 4,12-4,16 (м, 1H), 3,34-3,38 (м, 1H), 1,95-2,12 (м, 2H), 1,62-1,79 (м, 4H).

Пример 1.13.2. (R)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-120) и (R)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-121)



(R)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-120) и (R)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-121) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.13.1, но с использованием (R)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(R)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-120): ESI:  $m/z=208$  (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,36-7,40 (м, 1H), 7,11-7,13 (м, 2H), 5,63 (с, 1H), 5,15-5,25 (м, 2H), 4,14-4,18 (м, 1H), 3,33-3,38 (м, 1H), 1,95-2,10 (м, 2H), 1,62-1,81 (м, 4H).

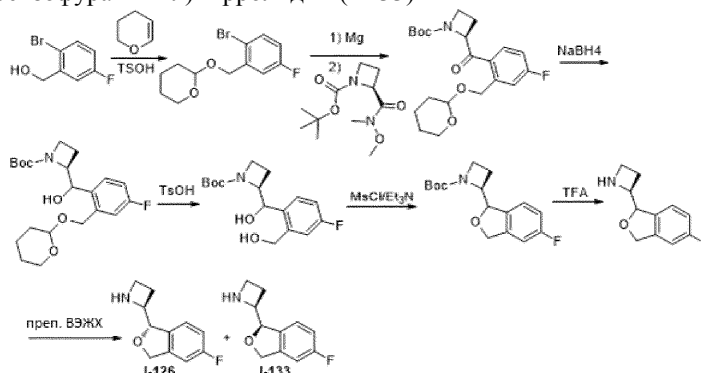
(R)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-121): ESI:  $m/z=208$  (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,40-7,43 (м, 1H), 7,10-7,14 (м, 2H), 5,39 (с, 1H), 5,08-5,37 (м, 2H), 3,90-3,96 (м,



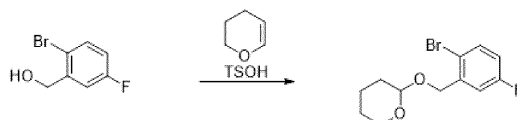
1H), 3,28-3,33 (м, 1H), 2,08-2,35 (м, 6H).

Пример 1.14. Процедура N. Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую примером 1.14.1.

Пример 1.14.1. (S)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-126) и (S)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-133)

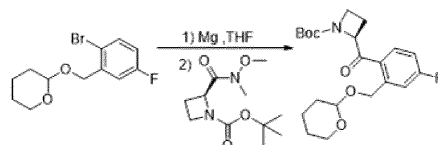


(a) 2-(2-бром-5-фторбензил)окси)тетрагидро-2H-пиран



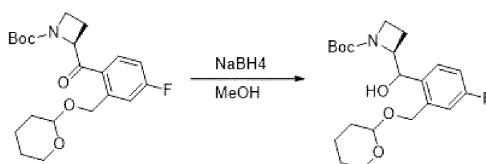
К раствору (2-бром-5-фторфенил)метанола (40 г, 195 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при 0°C добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту (1 г, 5,85 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (24,5 г, 292 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (300 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку. Слои разделяли, и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$  (2×100 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали флэш-хроматографией с изократичным элюированием  $\text{EtOAc}$  (5%) и петролейным эфиром (95%) с получением 2-(2-бром-5-фторбензил)окси)тетрагидро-2H-пирана (41,9 г, 145 ммоль) в форме бесцветного масла.

(b) (2S)-трет-бутил-2-(4-фтор-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил)бензоил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору 2-(2-бром-5-фторбензил)окси)тетрагидро-2H-пирана (11,5 г, 40 ммоль) в THF (40 мл) добавляли магний (1,94 г, 80 ммоль) и гранулу йода. Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. После завершения, (S)-трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилат (4,88 г, 20 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Воду (100 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×100 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией с изократичным элюированием  $\text{EtOAc}$  (20%) и петролейным эфиром (80%) с получением целевого соединения (6 г) в форме бесцветного масла.

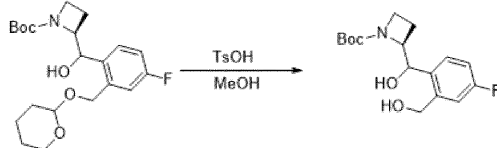
(c) (2S)-трет-бутил-2-((4-фтор-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил)фенил)(гидрокси)метил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору (2S)-трет-бутил-2-(4-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)бензоил)азетидин-1-карбоксилата (6 г, 15,2 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (30 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (0,575 г, 15,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Воду (100 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×200 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

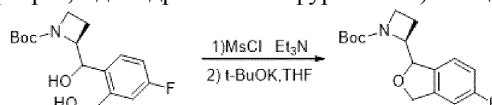
концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением целевого соединения (5,2 г) в форме твердого вещества белого цвета.

(d) (2S)-трет-бутил-2-((4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)(гидрокси)метил)азетидин-1-карбоксилат



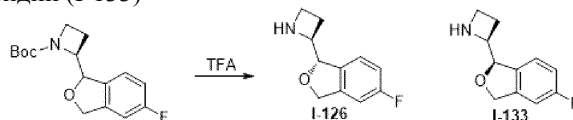
К раствору (2S)-трет-бутил-2-((4-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)фенил)(гидрокси)метил)азетидин-1-карбоксилата (3 г, 7,58 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту (130 мг, 0,758 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (60 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(e) (2S)-трет-бутил-2-(5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору ((2S)-трет-бутил-2-((4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)(гидрокси)метил)азетидин-1-карбоксилата (8 г, 25,7 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли MsCl (5 г, 30,1 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,35 г, 2,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли, и к остатку добавляли t-BuOK (3,37 г, 30,1 ммоль) в THF (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и затем переносили на делительную воронку и экстрагировали DCM (2×200 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали флэш-хроматографией с изократичным элюированием EtOAc (10%) и петролейным эфиром (90%) с получением целевого соединения (5,6 г) в форме твердого вещества белого цвета. ESI: m/z=605 (M+1)

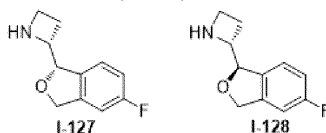
(f) ((S)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидин (I-126) и (S)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидин (I-133)



К раствору (2S)-трет-бутил-2-(5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (5,6 г, 19,3 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли TFA (2,1 г, 21,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Воду (50 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и смесь подщелачивали до pH=9 твердым NaHCO<sub>3</sub>. Полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку и экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением ((S)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидина (I-126) (200 мг) и (S)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидина (I-133) в форме масла. ESI: m/z=194 (M+H<sup>+</sup>).

((S)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидин (I-126): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,21 (дд, J=8,3, 4,8 Гц, 1H), 7,07-6,89 (м, 2H), 5,29 (с, 1H), 5,16 (дд, J=12,7, 2,1 Гц, 1H), 5,01 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,75-4,72 (м, 1H), 3,94-3,91 (м, 1H), 3,75-3,68 (м, 1H), 2,51-2,43 (м, 1H), 2,58-2,40 (м, 1H).

Пример 1.14.2. (R)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидин (I-127) и (R)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидин (I-128)



(R)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидин (I-127) и (R)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидин (I-128) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в Примере 1.14.1, но с использованием (R)-трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата.

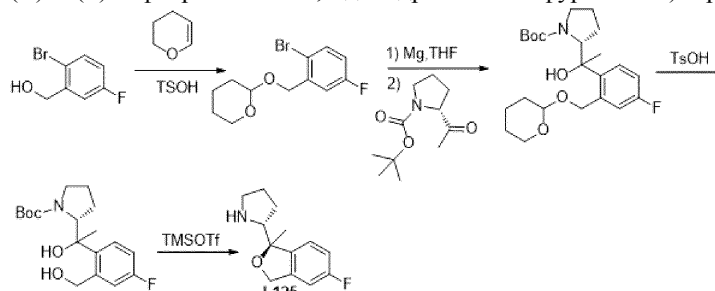
(R)-2-(S)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидин (I-127): ESI: m/z=194 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,25 (дд, J=8,3, 4,8 Гц, 1H), 7,09-6,96 (м, 2H), 5,33 (с, 1H), 5,20 (дд, J=12,7, 1,9 Гц, 1H), 5,03 (дд, J=12,7, 1,1 Гц, 1H), 4,90-4,81 (м, 1H), 4,01 (дд, J=18,9, 9,3 Гц, 1H), 3,78 (тд, J=10,1, 5,5 Гц, 1H), 3,23 (дт, J=3,3, 1,6 Гц, 1H), 2,77 (ддт, J=11,9, 9,9, 8,6 Гц, 1H), 2,59-2,47 (м, 1H), 1,92-1,91 (м, 1H).

(R)-2-(R)-5-фтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)азетидин (I-128): ESI:  $m/z=194$  ( $M+H^+$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,25 (дд,  $J=8,3$ , 4,8 Гц, 1H), 7,09-6,96 (м, 2H), 5,33 (с, 1H), 5,20 (дд,  $J=12,7$ , 1,9 Гц, 1H), 5,03 (дд,  $J=12,7$ , 1,1 Гц, 1H), 6,84-4,36 (м, 8H), 4,90-4,81 (м, 1H), 4,01 (дд,  $J=18,9$ , 9,3 Гц, 1H), 5,34-2,59 (м, 1H), 3,78 (тд,  $J=10,1$ , 5,5 Гц, 1H), 3,23 (дт,  $J=3,3$ , 1,6 Гц, 1H), 2,77 (ддт,  $J=11,9$ , 9,9, 8,6 Гц, 1H), 2,59-2,47 (м, 1H), 1,92-1,91 (м, 1H), 1,08-0,90 (м, 1H).

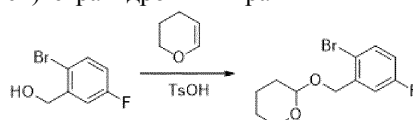
Пример 1.15. Процедура О

Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую Примером 1.15.1.

Пример 1.15.1. (R)-2-(S)-5-фтор-1-метил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-125).

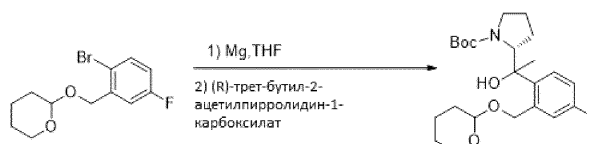


(a) 2-(2-(2-бром-5-фторбензилокси)тетрагидро-2H-пиран



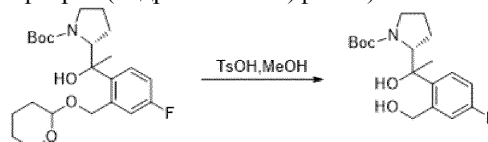
К раствору (2-бром-5-фторфенил)метанола (20 г, 97,5 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (100 мл) при 0°C добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту (0,502 г, 2,92 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (12,2 г, 146 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре среды в течение 2 ч. После завершения насыщенный водный раствор  $NaHCO_3$  (100 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу высушивали над безводным  $Na_2SO_4$  фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали флэш-хроматографией с изократичным элюированием петролейным эфиром (100%) и EtOAc (5%) с получением целевого соединения (22,9 г) в форме бесцветного масла.

(b) (2R)-трет-бутил-2-(1-(4-фтор-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил)фенил)-1-гидрокси-этил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-(2-(2-бром-5-фторбензил)окси)тетрагидро-2H-пирана (8,67 г, 30 ммоль) в THF (40 мл) добавляли магний (1,45 г, 60 ммоль) и одну гранулу йода. Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. После завершения (R)-трет-бутил-2-ацетилпирролидин-1-карбоксилат (6,12 г, 28,7 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После завершения воду (50 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением масла, которое очищали флэш-хроматографией с изократичным элюированием EtOAc (10%) и петролейным эфиром (90%) с получением целевого соединения (3,49 г) в форме бесцветного масла.

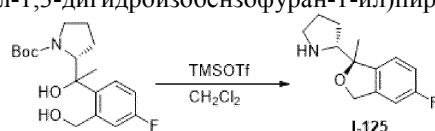
(c) (2R)-трет-бутил-2-(1-(4-фтор-2-(гидроксиэтил)фенил)-1-оксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору (2R)-трет-бутил-2-(1-(4-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)фенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (4 г, 9,44 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту (323 мг, 1,88 ммоль). Смесь перемешивали при температуре среды в течение 6 ч. После завершения растворитель выпаривали в вакууме с получением масла. Воду (100 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку и экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества белого цвета, кото-

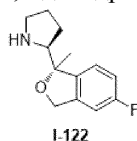
рое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI:  $m/z=340$  ( $M+H^+$ ).

(d) (R)-2-(S)-5-фтор-1-метил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-125)



К раствору (2R)-трет-бутил-2-(1-(4-фтор-2-(гидроксиэтил)фенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,53 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (10 мл) добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (2,33 г, 10,5 ммоль). Смесь перемешивали при температуре среды в течение 3 ч. Воду (60 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку и экстрагировали DCM (2×60 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением I-125 (497 мг). ESI:  $m/z=222$  ( $M+H^+$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,46-7,37 (м, 1H), 7,20-7,07 (м, 2H), 5,22 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 5,11 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 4,14 (дд,  $J=12,1, 4,7$  Гц, 1H), 3,28 (т,  $J=6, 9$  Гц, 2H), 2,43-2,27 (м, 1H), 2,24-2,01 (м, 3H), 1,51 (с, 3H).

Пример 1.15.2. (S)-2-(R)-5-фтор-1-метил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-122)

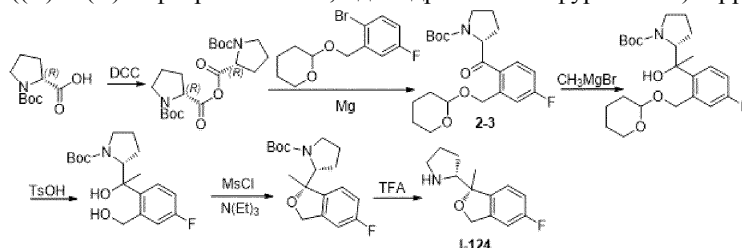


(S)-2-(R)-5-фтор-1-метил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-122) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.15.1, но с использованием (S)-трет-бутил-2-ацетилпирролидин-1-карбоксилата вместо (R)-трет-бутил-2-ацетилпирролидин-1-карбоксилата. ESI:  $m/z=222$  ( $M+H^+$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,32 (дд,  $J=8,3, 4,8$  Гц, 1H), 7,18-7,02 (м, 2H), 5,26-5,07 (м, 2H), 4,09-3,96 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 2H), 2,09-1,91 (м, 2H), 1,71-1,67 (м, 1H), 1,65-1,52 (м, 4H).

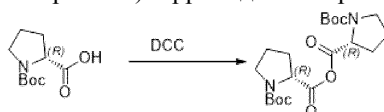
Пример 1.16. Процедура Р

Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую примером 1.16.1.

Пример 1.16.1. ((R)-2-(R)-5-фтор-1-метил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-124)

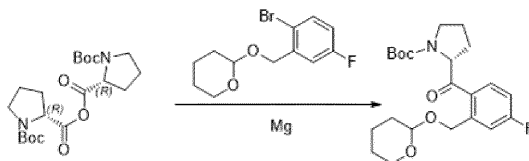


(a) ангидрид (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты



К раствору (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (20 г, 92,9 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (100 мл) добавляли N, N'-метандиилидендициклогексанамин (9,57 г, 46,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После завершения отфильтровывали твердое вещество белого цвета. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением масла. После добавления эфира (100 мл) отфильтровывали твердый осадок. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением сырого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

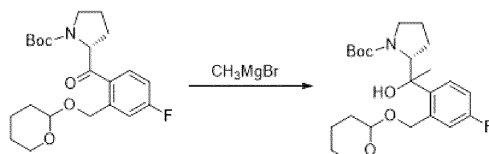
(b) (2R)-трет-бутил-2-(4-фтор-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил)бензоил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 2-(2-бром-5-фторбензил)окситетрагидро-2H-пирана (7 г, 24,2 ммоль) в THF (20 мл) добавляли магний (1,17 г, 48,4 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. После завершения добавляли (4-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)фенил)магний бромид (7,58 г, 24,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После завершения воду (50 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную

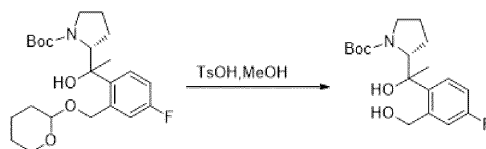
смесь переносили на делительную воронку и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали флэш-хроматографией с изократичным элюированием EtOAc (10%) и петролейным эфиром (90%) с получением целевого соединения (5 г) в форме бесцветного масла.

(с) (2R)-трет-бутил-2-(1-(4-фтор-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил)фенил)-1-гидроксиэтилпирролидин-1-карбоксилат



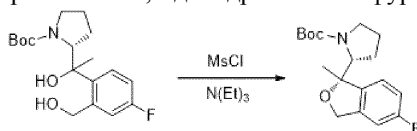
К раствору (2R)-трет-бутил-2-(4-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)бензоил)пирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 4,90 ммоль) в THF (20 мл) добавляли метилмагний бромид (4,89 мл, 14,7 ммоль). Смесь перемешивали при температуре среды в течение 3 ч. Насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI: m/z=446 (M+Na<sup>+</sup>).

(d) Получение (2R)-трет-бутил-2-(1-(4-фтор-2-(гидроксиэтил)фенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата



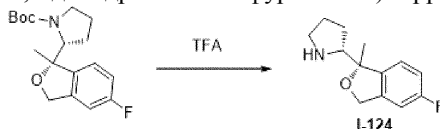
К раствору (2R)-трет-бутил-2-(1-(4-фтор-2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)фенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (2,1 г, 4,95 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту (85,2 мг, 495 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем растворитель выпаривали в вакууме с получением масла. Насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) затем добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали флэш-хроматографией с изократичным элюированием EtOAc (20%) и петролейным эфиром (80%) с получением целевого соединения (1,49 г) в форме бесцветного масла. ESI: m/z=340 (M+H<sup>+</sup>).

(е) (R)-трет-бутил-2-(S)-5-фтор-1-метил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору (2R)-трет-бутил-2-(1-(4-фтор-2-(гидроксиэтил)фенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,71 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (2,37 г, 23,5 ммоль) и затем метансульфонил хлорид (1,61 г, 14,1 ммоль). Смесь перемешивали при температуре среды в течение 3 ч. Воду (100 мл) добавляли к сосуду с реагентом, и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку. Слои разделяли, и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали флэш-хроматографией с изократичным элюированием EtOAc (10%) и петролейным эфиром (90%) с получением целевого соединения (1,09 г) в форме твердого вещества белого цвета.

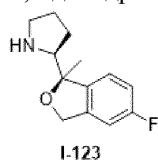
(f) (R)-2-(R)-5-фтор-1-метил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-124)



К раствору (2R)-трет-бутил-2-(5-фтор-1-метил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,55 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,76 г, 15,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь упаривали в вакууме с получением сырого продукта. Полученное масло очищали ВЭЖХ с обратной фазой для получения I-124 (200 мг) в форме бесцветного масла. ESI: m/z=222 (M+1). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ 7,25 (дд, J=8,3, 4,8 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=15,0, 8,6 Гц, 2H), 5,18-5,03 (м, 2H), 3,58-3,41 (м, 1H), 3,14-3,09 (м, 1H), 2,96-2,91 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 2H), 1,62-1,49 (м, 4H), 1,45-1,37

(1H).

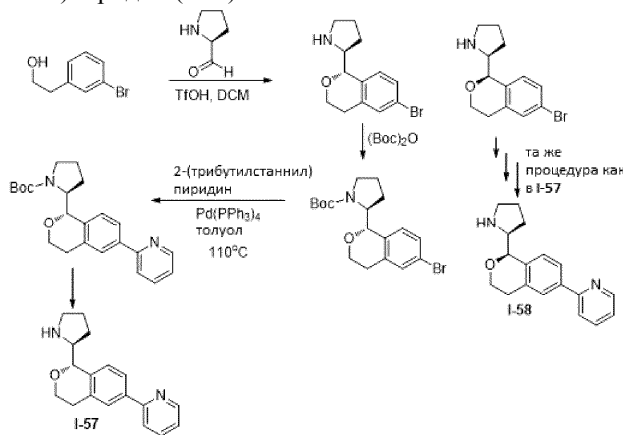
Пример 1.16.2. (S)-2-(S)-5-фтор-1-метил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-123)



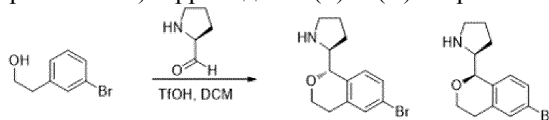
(S)-2-(S)-5-фтор-1-метил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)пирролидин (I-123) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.16.1, но с использованием (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты вместо (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты. ESI:  $m/z=222$  ( $M+H^+$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,22 (дд,  $J=8,2, 4,9$  Гц, 1H), 7,11-6,90 (м, 2H), 5,19-5,00 (м, 2H), 3,13-2,94 (м, 1H), 2,81-2,77 (м, 1H), 1,83-1,64 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,49-1,41 (м, 1H), 1,39-1,29 (м, 1H).

Пример 1.17. Процедура Q

Пример 1.17.1. 2-(S)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-ил)пиридин (I-57) и 2-(R)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-ил)пиридин (I-58).

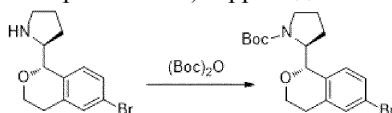


(a) (S)-2-(S)-6-бромизохроман-1-ил)пирролидин и (S)-2-(R)-6-бромизохроман-1-ил)пирролидин



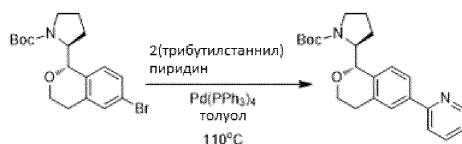
К раствору 2-(3-бромфенил)-этанола (10 г, 49,7 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C добавляли (S)-пирролидин-2-карбальдегид (5,9 г, 59,6 ммоль). Добавляли по каплям трифторметансульфовую кислоту (37,2 г, 248 ммоль). После добавления смесь перемешивали при этой температуре в течение 8 ч. После завершения воду (5 мл) добавляли к сосуду с реагентом и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным  $Na_2SO_4$  фильтровали и концентрировали в вакууме с получением смеси двух диастереоизомеров, которую разделяли Хиральной ВЭЖХ (Колонка: OZ-H 250\*4,6 мм 5 мкм, Мобильная фаза: MeOH (0,1%DEA) для получения (S)-2-(S)-6-бромизохроман-1-ил)пирролидина (6,12 г) и (S)-2-(R)-6-бромизохроман-1-ил)пирролидина (6,13 г). MS (ESI)  $m/z$  284 [ $M+H$ ] $^+$ .

(b) (S)-трет-бутил 2-(S)-6-бромизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



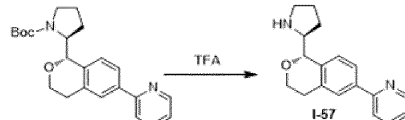
К раствору (S)-2-(S)-6-бромизохроман-1-ил)пирролидина (6 г, 21,2 ммоль) в смеси NaOH/вода (30 мл) при комнатной температуре добавляли ди-трет-бутил бикарбонат (5,54 г, 25,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. После завершения полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку. Слои разделяли, и водную фазу промывали DCM (2×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. MS (ESI)  $m/z$ : 384 [ $M+H$ ] $^+$ .

(c) (S)-трет-бутил-2-(S)-6-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



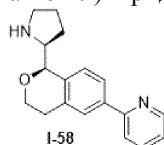
К раствору (S)-трет-бутил-2-(S)-6-бромизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (2 г, 5,23 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли 2-(трибутилстанил)пиридин (2,3 г, 6,27 ммоль) и палладий-трифенилфосфан (1:4)(6,04 мг, 0,523 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 6 ч. После завершения воду (5 мл) добавляли к сосуду с реагентом и полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку. Слои разделяли, и водную фазу промывали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали флэш-хроматографией (петролейный эфир/EtOAc от 20:1 до 5:1) с получением целевого продукта (1,36 г) в форме бесцветного масла. MS (ESI) m/z: 381 [M+H]<sup>+</sup>.

(d) 2-(S)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-ил)пиридин (I-57)



К раствору (S)-трет-бутил-2-(S)-6-(пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,31 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли по каплям при 0°C трифторуксусную кислоту (224 мг, 1,97 ммоль). После добавления смесь перемешивали при этой температуре в течение приблизительно 3 ч. После обработки получали 2-(S)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-ил)пиридин (I-57). MS (ESI) m/z: 281 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD): δ 8,89 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,78-8,68 (м, 1H), 8,46 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,10 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,97-7,86 (м, 2H), 7,70 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,91 (с, 1H-й), 4,45-4,33 (м, 2H), 3,92 (тд, J=11,3, 3,3 Гц, 1H), 3,66-3,14 (м, 6H), 2,92 (д, J=16,6 Гц, 1H), 2,35 (дт, J=16,8, 6,9 Гц, 2H), 2,15 (ддд, J=21,1, 13,0, 6,0 Гц, 2H).

(e) 2-(R)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-ил)пиридин (I-58)

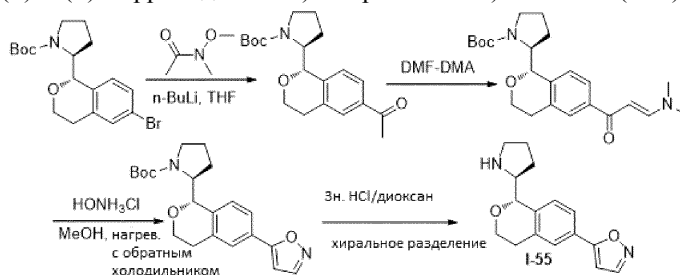


I-58 синтезировали с помощью того же способа, как для получения Соединения I-57, как описано выше. (ESI) m/z: 281 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72-8,65 (м, 1H), 7,82-7,68 (м, 3H), 7,31-7,19 (м, 3H), 5,04 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,23 (ддд, J=11,1, 5,7, 1,6 Гц, 1H), 3,77 (тд, J=11,3, 3,0 Гц, 1H), 3,69-3,60 (м, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,20-2,95 (м, 2H), 2,85 (дт, J=11,1, 7,6 Гц, 1H), 2,73 (д, J=16,2 Гц, 1H), 2,01 (с, 4H), 1,70 (дд, J=14,3, 7,0 Гц, 2H), 1,49 (ддд, J=15,0, 7,7, 2,7 Гц, 2H).

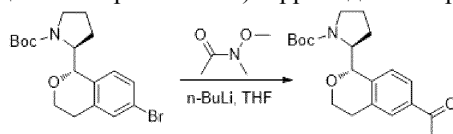
Пример 1.18. Процедура R

Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую примером 1.18.1.

Пример 1.18.1. 5-(S)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-ил)изоксазол (I-55)



(a) (S)-трет-бутил-2-(S)-6-ацетилизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору (S)-трет-бутил-2-(S)-6-бромизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,32 ммоль) в THF (25 мл) добавляли n-BuLi (1,6 Н в гексане)(3,1 мл) при -78°C в атмосфере азота. После перемешивания смеси при этой температуре в течение 1 ч добавляли раствор N-метокси-N-метилацетамида (444 мг, 4,31 ммоль) в THF (2 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 ч. Смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (70 мл × 2), высушивали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной TLC, элюируя

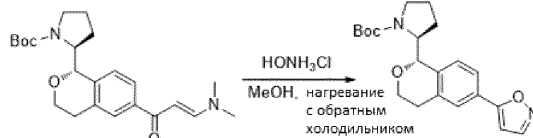
смесью PE:EtOAc=5:1 для получения целевого соединения.

(b) (S)-трет-бутил-2-(S)-6-(E)-3-(диметиламино)акрилоил)изохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



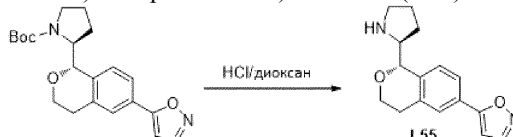
Раствор (S)-трет-бутил-2-(S)-6-ацетилизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (520 мг, 1,50 ммоль) и DMF-DMA (0,535 г, 4,5 ммоль) нагревали до 100°C при перемешивании в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, использовавшегося непосредственно на следующей стадии. (ESI) m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

(c) (S)-трет-бутил-2-(S)-6-(изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



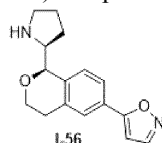
К раствору (S)-трет-бутил-2-(S)-6-(E)-3-(диметиламино)акрилоил)изохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (720 мг, 0,876 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли гидросиламин гидрохлорид (182 мг, 2,62 ммоль). Смесь нагревали до 70°C при перемешивании в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который разбавляли водой (100 мл), экстрагировали DCM (70 мл × 2). Органическую фазу высушивали, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. (ESI) m/z: 315 [M-56+H]<sup>+</sup>.

(d) 5-(S)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-ил)изоксазол(I-55)



К раствору (S)-трет-бутил-2-(S)-6-(изоксазол-5-ил)изохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (420 мг, 0,812 ммоль) в DCM (5 мл) при комнатной температуре добавляли 3н. HCl/диоксан (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали преп. ВЭЖХ с получением остатка. Остаток высушивали сублимацией с получением соли TFA, подщелачивали насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали DCM/MeOH=20:1 (50 мл × 2), высушивали и концентрировали в вакууме для получения I-55. (ESI) m/z: 271 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD): δ 8,46 (с, 1H), 7,81-7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,51-7,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,37-4,28 (м, 2H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 3H), 2,84-2,80 (д, J=16,4 Гц, 1H), 2,34-2,25 (м, 2H), 2,20-2,04 (м, 2H).

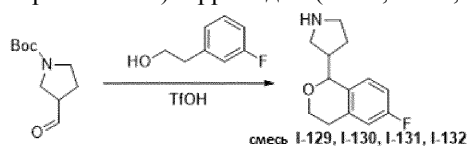
Пример 1.18.2. 5-(R)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-ил)изоксазол (I-56)



5-(R)-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-6-ил)изоксазол (I-56) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.18.1, но с использованием (S)-трет-бутил-2-(R)-6-бромизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-(S)-6-бромизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата. (ESI) m/z: 271 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,46-8,45 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,76-7,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,41-7,39 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,84-6,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,37-4,33 (м, 1H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 2H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,83-2,79 (д, J=16,4 Гц, 1H), 2,09-1,95 (м, 2H), 1,83-1,77 (м, 2H).

Пример 1.19. Процедура S

Пример 1.19.1. 3-(6-фторизохроман-1-ил)пирролидин (I-129, I-130, I-131, I-132)



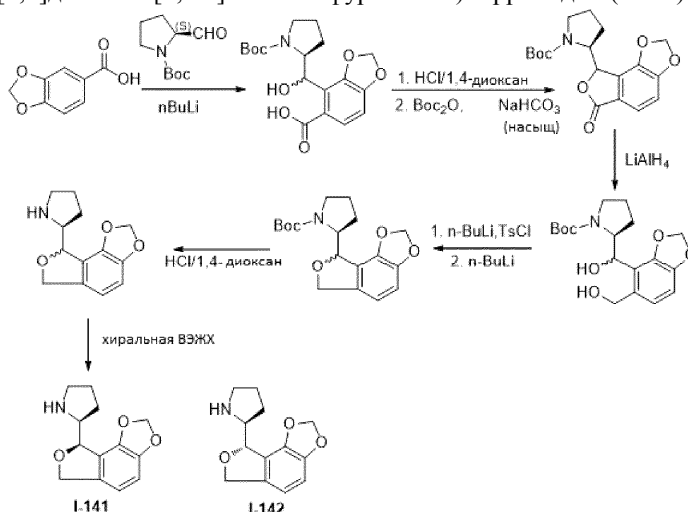
К смеси трет-бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (550 мг, 2,76 ммоль) и 2-(3-фторфенил)этанола (386 мг, 2,76 ммоль) при 0°C добавляли трифторметансульфоновую кислоту (1,24 г, 8,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. После завершения



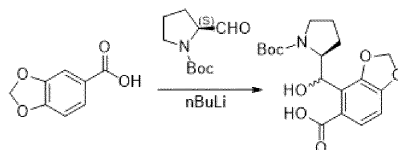
смесь гасили насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) до  $\text{pH} > 7$ , экстрагировали DCM (80 мл  $\times$  2). Органические слои высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта в форме соли TFA, который снова подщелачивали насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), экстрагировали DCM (2 $\times$ 20 мл), высушивали и концентрировали в вакууме для получения смеси 4 стереоизомеров. (ESI)  $m/z$ : 222  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,11-7,06 (м, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 6,84-6,82 (м, 1H), 4,80-4,78 (д,  $J=6$ , 8 Гц, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 3,87 (с, 1H), 3,72-3,64 (м, 1H), 3,25-2,76 (м, 6H), 2,63-2,58 (д,  $J=16,8$  Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,66-1,46 (м, 1H).

Пример 1.20. Процедура Т

Пример 1.20.1. (S)-2-(R)-6,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-е]изобензофуран-8-ил)пирролидин (I-141) и (S)-2-(S)-6,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-е]изобензофуран-8-ил)пирролидин (I-142).

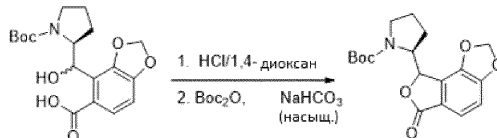


(a) 4-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)(гидроксиметил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота



К раствору бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (3,32 г, 20 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли *n*-бутиллитий в *n*-гексане (2,5 М, 17,5 мл, 44,0 ммоль) по каплям в течение 15 мин. Температуре реакции давали медленно подняться до  $-20^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и снова охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . К смеси по каплям в течение 5 мин добавляли раствор (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (5,97 г, 15 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч и затем гасили водой (100 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь промывали этилацетатом (3 $\times$ 50 мл), и объединенную органическую фазу экстрагировали водой (50 мл). Объединенные водные слои аккуратно подкисляли до  $\text{pH}=50,5$  М раствором HCl при  $0^\circ\text{C}$ , экстрагировали дихлорметаном (3 $\times$ 50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением сырой 4-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)(гидроксиметил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты в форме желтого масла (5,5 г, чистота приблизительно 50%); MS (ESI):  $m/z=366$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

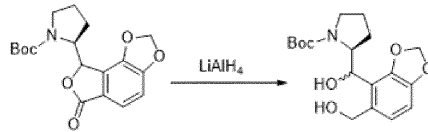
(b) (2S)-трет-бутил-2-(6-оксо-6,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-е]изобензофуран-8-ил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 4-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)(гидроксиметил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (5,5 г, чистота: 50%, 7,52 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли 4 М HCl/1,4-диоксан (2,74 г, 75,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали с получением остатка. К остатку добавляли воду (30 мл), тетрагидрофуран (30 мл), бикарбонат натрия (2,48 г, 29,6 ммоль) и ди-трет-бутилбикарбонат (3,23 г, 14,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 60 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя сме-

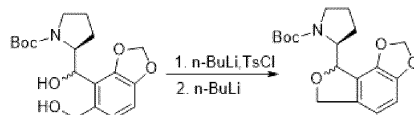
сью петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением (2S)-трет-бутил-2-(6-оксо-6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-е]изобензофуран-8-ил)пирролидин-1-карбоксилата в форме твердого вещества белого цвета (2,4 г). MS (ESI):  $m/z=292$  [M-55]<sup>+</sup>.

(с) (2S)-трет-бутил-2-(гидрокси (5-(гидроксиметил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат



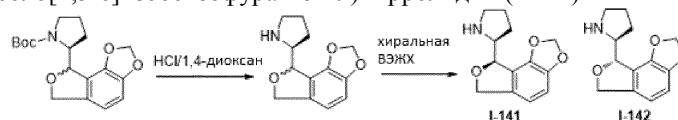
К раствору (2S)-трет-бутил-2-(6-оксо-6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-е]изобензофуран-8-ил)пирролидин-1-карбоксилата (2,1 г, 6,04 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C добавляли частями литий алюминий гидрид (229 мг, 6,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем гасили водой (0,5 мл в 10 мл тетрагидрофурана, по каплям при 0°C за 5 мин) и затем 15%-м раствором гидроксида натрия (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и фильтровали через целит. Отфильтрованный осадок промывали дихлорметаном (200 мл). Объединенный фильтрат концентрировали с получением остатка, который разбавляли солевым раствором (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением (2S)-трет-бутил-2-(гидрокси(5-(гидроксиметил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата в форме твердого вещества белого цвета (2,0 г). MS (ESI):  $m/z=352$  [M+H]<sup>+</sup>.

(d) (2S)-трет-бутил-2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-е]изобензофуран-8-ил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору (2S)-трет-бутил-2-(гидрокси(5-(гидроксиметил)бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,9 г, 5,40 ммоль) в тетрагидрофуране (120 мл) при -78°C добавляли н-бутиллитий в н-гексане (2,5 М, 2,37 мл, 5,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляли раствор 4-метилбензол-1-сульфонил хлорида (1,13 г, 5,94 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл). После перемешивания реакционной смеси при этой температуре в течение 1 ч добавляли раствор н-бутиллития в н-гексане (2,5 М, 2,37 мл, 5,94 ммоль). Смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры, перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч и затем гасили водой (150 мл) при 0°C. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали препаративной TLC (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=4 :1) с получением (2S)-трет-бутил-2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-е]изобензофуран-8-ил)пирролидин-1-карбоксилата в форме желтого масла (680 мг). MS (ESI):  $m/z=334$  [M+H]<sup>+</sup>.

(е) (S)-2-(R)-6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-е]изобензофуран-8-ил)пирролидин (I-141) и (S)-2-(S)-6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-е]изобензофуран-8-ил)пирролидин (I-142)



К раствору (2S)-трет-бутил-2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-е]изобензофуран-8-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,3 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли раствор на 4 М соляной кислоты/1,4-диоксан (4 М, 2 мл, 8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и концентрировали в вакууме с получением остатка, который промывали петролейным эфиром (50 мл), затем этилацетатом (5 мл) с получением гидрохлоридной соли (2S)-2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-е]изобензофуран-8-ил)пирролидина в форме твердого вещества желтого цвета (0,7 г). Эту смесь двух диастереоизомеров разделяли хиральной ВЭЖХ (совместный растворитель: MeOH (0,5% NH<sub>4</sub>OH), Колонка: ASH 4,6×250 мм 5 мкм) с получением (S)-2-(R)-6,8-дигидроизобензофурано[4,5-d][1,3]диоксол-8-ил)пирролидина (I-141, 282 мг бесцветного масла) и (S)-2-(S)-6,8-дигидроизобензофурано[4,5-d][1,3]диоксол-8-ил)пирролидина (I-142, 124 мг бесцветного масла).

(S)-2-(R)-6,8-дигидроизобензофурано[4,5-d][1,3]диоксол-8-ил)пирролидин (I-141): MS (ESI):  $m/z$  233 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  6,87-6,89 (д, J=8 Гц, 1H), 6,78-6,80 (д, J=8 Гц, 1H), 6,01-6,04 (дд, J=11,6 Гц, 2H), 5,61-5,61 (д, J=2 Гц, 1H), 4,90-5,18 (м, 2H), 4,04-4,09 (м, 1H), 3,31-3,34 (м, 1H), 1,74-2,07 (м, 4H).

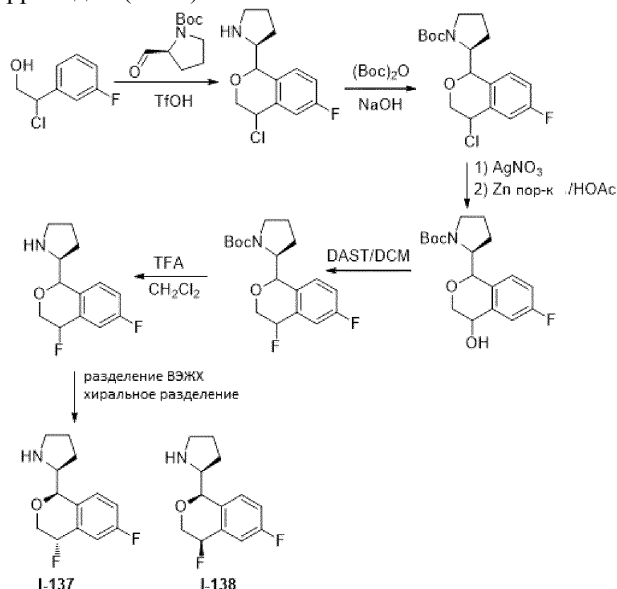
(S)-2-(S)-6,8-дигидроизобензофурано[4,5-d][1,3]диоксол-8-ил)пирролидин (I-142): MS (ESI):  $m/z$  233 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  6,88-6,90 (д, J=8 Гц, 1H), 6,80-6,82 (д, J=8 Гц, 1H), 6,02-

6,06 (дд, J=15,2 Гц, 2H), 5,40-5,41 (д, J=4 Гц, 1H), 5,16-5,19 (д, J=12 Гц, 1H), 5,02-5,04 (д, J=8 Гц, 1H), 3,87-3,91 (м, 1H), 3,25-3,36 (м, 2H), 2,28-2,31 (м, 1H), 2,06-2,17 (м, 3H).

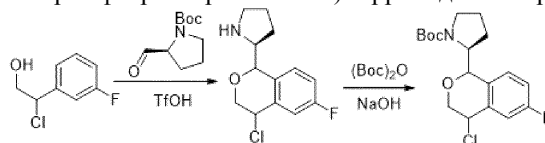
Пример 1.21. Процедура U

Некоторые соединения по изобретению получали, осуществляя процедуру, иллюстрируемую примером 1.21.1.

Пример 1.21.1. (S)-2-((1R,4S)-4,6-дифторизохроман-1-ил)пирролидин (I-137) и (S)-2-((1R,4R)-4,6-дифторизохроман-1-ил)пирролидин (I-138).

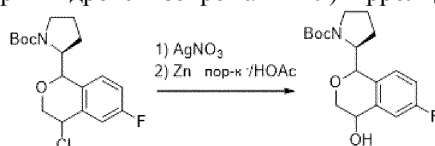


(a) (2S)-трет-бутил-2-(4-хлор-6-фторизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



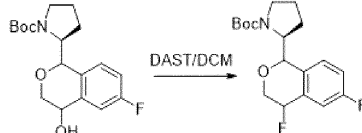
К раствору 2-хлор-2-(3-фторфенил)этанола (50 г, 287 ммоль) в дихлорметане (300 мл) в солевой ванне со льдом добавляли по каплям трифторметансульфоновую кислоту (129 г, 861 ммоль) и (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилат (114 г, 574 ммоль) (поддерживая внутреннюю температуру <math>< -5^{\circ}\text{C}</math>). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем подщелачивали гидроксидом натрия (20%-й водный раствор.) до pH=10. Добавляли ди-трет-бутил бикарбонат (188 г, 861 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, гасили водой (300 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои высушивали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью:этилацетат=10:1 с получением желаемого продукта (65 г) в форме желтого масла.

(b) (2S)-трет-бутил-2-(6-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



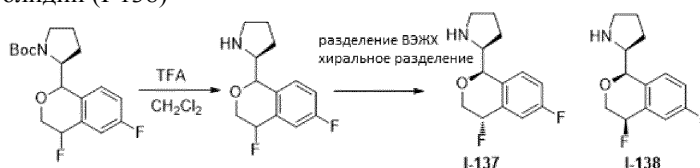
К раствору (2S)-трет-бутил-2-(4-хлор-6-фторизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (50 г, 140,8 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (200 мл, 1:1) добавляли нитрат серебра (119,7 г, 704 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл  $\times$  3), и органические слои высушивали и концентрировали в вакууме с получением остатка. К остатку при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (200 мл) и порошок цинка (45,8 г, 704 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем фильтровали через целит. Фильтрат упаривали в вакууме с получением масла, которое растворяли в воде (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органические слои промывали бикарбонатом натрия (насыщ. водный раствор) Высушивали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией с:этилацетат=2:1 с получением (2S)-трет-бутил-2-(6-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (35,0 г) в форме желтого масла.

## (с) (2S)-трет-бутил-2-(4,6-дифторизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору (2S)-трет-бутил-2-(6-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (30 г, 88,9 ммоль) в дихлорметане (60 мл) в солевой ванне со льдом добавляли по каплям трифторид диэтиламиносеры (21,5 г, 133 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и затем вливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (300 мл). Полученную бифазную смесь переносили на делительную воронку. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали флэш-хроматографией с градиентным элюированием смесью: этилацетат=10:1 с получением (2S)-трет-бутил-2-(4,6-дифторизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (16 г) в форме желтого масла.

(d). (S)-2-((1R,4S)-4,6-дифторизохроман-1-ил)пирролидин (I-137) и (S)-2-((1R,4R)-4,6-дифторизохроман-1-ил)пирролидин (I-138)

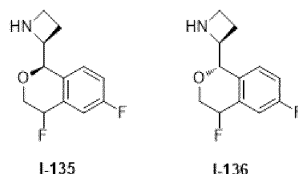


К раствору (2S)-трет-бутил-2-(4,6-дифторизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (5,8 г, 17,1 ммоль) в дихлорметане (л) добавляли трифторуксусную кислоту (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем упаривали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с последующим хиральным разделением: Колонка: АУ-Н (250×4,6 мм 5 мкм); Мобильная фаза: н-гексан (DEA 0,1%): EtOH (DEA 0,1%)=90:10 с получением (S)-2-((1R,4S)-4,6-дифторизохроман-1-ил)пирролидина (I-137, 900 мг) и (S)-2-((1R,4R)-4,6-дифторизохроман-1-ил)пирролидина (I-138, 860 мг).

(S)-2-((1R,4S)-4,6-дифторизохроман-1-ил)пирролидин (I-137): MS (ESI):  $m/z=240 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,35-7,30 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 5,81-5,65 (м, 1H), 5,24 (с, 1H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 1H), 3,75-3,69 (м, 1H), 3,37-3,31 (м, 2H), 2,06-2,1,91 (м, 2H), 1,83-1,68 (м, 2H).

(S)-2-((1R,4R)-4,6-дифторизохроман-1-ил)пирролидин (I-138): MS (ESI):  $m/z=240 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,38-7,42 (м, 1H), 7,23-7,32 (м, 2H), 5,33-5,45 (м, 1H), 5,16-5,18 (м, 1H), 4,44-4,51 (м, 2H), 3,90-4,03 (м, 1H), 3,34-3,42 (м, 2H), 1,78-2,07 (м, 4H).

Пример 1.21.2. (2S)-2-(1R)-4,6-дифторизохроман-1-ил)азетидин (I-135) и (2S)-2-(1S)-4,6-дифторизохроман-1-ил)азетидин (I-136)



(2S)-2-(1R)-4,6-дифторизохроман-1-ил)азетидин (I-135) и (2S)-2-(1S)-4,6-дифторизохроман-1-ил)азетидин (I-136) получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 1.21.1, но с использованием (S)-трет-бутил-2-формилазетидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата.

(2S)-2-(1R)-4,6-дифторизохроман-1-ил)азетидин (I-135): MS (ESI):  $m/z=224 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,35-7,32 (м, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 5,89-5,72 (м, 1H), 5,17-5,12 (м, 2H), 4,62-4,57 (м, 1H), 4,03-3,77 (м, 3H), 2,32-2,26 (м, 2H).

(2S)-2-(1S)-4,6-дифторизохроман-1-ил)азетидин (I-136): MS (ESI):  $m/z=224 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,35-7,30 (м, 2H), 7,22-7,17 (м, 1H), 5,72-5,61 (м, 1H), 5,11-5,08 (м, 2H), 4,49-4,43 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 1H), 3,93-3,81 (м, 2H), 2,98-2,94 (м, 1H), 2,60-2,56 (м, 1H).

Пример 1.22. Процедура V

Пример 1.22.1. (1R)-6-фтор-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-4-ол (I-134).



К раствору (S)-трет-бутил-2-(R)-6-фтор-4-гидроксиизохроман-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (2,2 г, 6,5 ммоль, полученного в Примере 21.1) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем упаривали в вакууме для получения остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1R)-6-фтор-1-(S)-пирролидин-2-ил)изохроман-4-ола (650 мг).  $m/z=238$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (соль HCl, 400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,36-7,33 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H) 5,22 (с, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,39-4,35 (м, 1H) 4,30-4,26 (м, 1H), 3,46 (т,  $J=10,4$ Гц, 1H), 3,38-3,28 (м, 2H), 2,05-1,91 (м, 2H), 1,77-1,68 (м, 2H).

Пример 2. Биологические тесты

Пример 2.1 Тест in vitro

Некоторые соединения были протестированы в тестах связывания in vitro с использованием стандартных процедур. В табл. 2 показаны источник мембран, меченый лиганд, лиганд, используемые для определения неспецифического связывания, и условия инкубации для каждого рецептора. Эти рецепторы и тесты известны специалисту, как иллюстрируется следующим:

Abramovitz,

M. et al. (2000), *Biochem. Biophys. Acta.*, 1483: 285-293 (EP4, IP (PGI<sub>2</sub>)); Aharony, D. et al. (1993), *Mol. Pharmacol.*, 44: 356-363 (NK2); Ardati, A. et al. (1997), *Mol. Pharmacol.*, 51: 816-824 (NOP (ORL1)); Bignon, E. et al. (1999), *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 289: 742-751 (CCK<sub>1</sub> (CCK<sub>A</sub>)); Bloomquist, B.T. et al. (1998), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 243: 474-479 (GAL<sub>2</sub>); Brockhaus, M. et al. (1990), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87: 3127-3131 (TNF- $\alpha$ ); Brown, G.B. (1986), *J. Neurosci.*, 6: 2064-2070 (Na<sup>+</sup> channel (site 2)); Buchan, K.W. et al. (1994), *Brit. J. Pharmacol.*, 112: 1251-1257 (ETA); Cesura, A.M. et al. (1990), *Mol. Pharmacol.*, 37: 358-366 (MAO-A); Choi, D.S. et al. (1994), *FEBS Lett.*, 352: 393-399 (5-HT<sub>2B</sub>); Clark, A.F. et al. (1996), *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 37: 805-813 (GR); Couvineau, A. et al. (1985), *Biochem. J.*, 231: 139-143 (VPAC<sub>1</sub> (VIP<sub>1</sub>)); Dorje, F. et al. (1991), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 256: 727-733 (M1, M2, M3, M4); Ferry, G. et al. (2001), *Eur. J. Pharmacol.*, 417: 77-89 (PPAR $\gamma$ ); Fuchs, S. et al. (2001), *Mol. Med.*, 7: 115-124 (ETB); Fuhendorff, J. et al. (1990), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87: 182-186 (Y2); Ganapathy ME. et al. (1999), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 289: 251-260 (sigma (non-selective)); Gopalakrishnan, M. et al. (1996), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 276:

289-297 (N neuronal  $\alpha_4\beta_2$ ); Greengrass, P. and Bremner, R. (1979), *Eur. J. Pharmacol.*, 55: 323-326 ( $\alpha_1$  (non-selective)); Grandy, D.K. et al. (1989), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 86: 9762-9766 (D25); Guard, S. et al. (1993), *Eur. J. Pharmacol.*, 240: 177-184 (BB (non-selective)); Heuillet, E. et al. (1993), *J. Neurochem.*, 60: 868-876 (NK1, P2X); Hope, A.G. et al. (1996), *Brit. J. Pharmacol.*, 118: 1237-1245 (5-HT3); Hoyer, D. et al. (1985), *Eur. J. Pharmacol.*, 118: 1-12 (5-HT1B); Hugues, M. et al. (1982), *J. Biol. Chem.*, 257: 2762-2769 (5-HT2A, SKCa channel); Joseph, S.S. et al. (2004), *Naun.-Sch. Arch. Pharm.*, 369: 525-532 ( $\beta_2$ ); Le, M.T. et al. (2005), *Eur. J. Pharmacol.*, 513: 35-45 (AT1); Le Fur, G. et al. (1983), *Life Sci.*, 33: 449-457 (BZD (peripheral)); Lee, Y.M. et al. (1993), *J. Biol. Chem.*, 268: 8164-8169 (CCK<sub>2</sub> (CCK<sub>B</sub>)); Leurs, R. et al. (1994), *Brit. J. Pharmacol.*, 112: 847-854 (H2); Levin, M.C. et al. (2002), *J. Biol. Chem.*, 277: 30429-30435 ( $\beta_1$ ); Lewin, A.H. et al. (1989), *Mol. Pharmacol.*, 35: 189-194 (Cl<sup>-</sup> channel (GABA-gated)); Lukas, R.J. (1986), *J. Neurochem.*, 46: 1936-1941 (N muscle-type); Luthin, D.R. et al. (1995), *Mol. Pharmacol.*, 47: 307-313; (A2A); Mackenzie, R.G. et al. (1994), *Eur. J. Pharmacol.*, 266: 79-85 (D3); Mulheron, J.G. et al. (1994), *J. Biol. Chem.*, 269: 12954-12962 (5-HT1A); Meng, F. et al. (1993), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90: 9954-9958 ( $\kappa$  (KOP)); Monsma, F.J. et al. (1993), *Mol. Pharmacol.*, 43: 320-327 (5-HT6); Neote, K. et al. (1993), *Cell*, 72: 415-425 (CCR1); Pacholczyk, T. et al. (1991), *Nature*, 350: 350-354 (sst (non-selective, norepinephrine transporter)); Peralta, E. G. et al. (1987), *Embo. J.*, 6: 3923-3929 (M3); Pristupa, Z.B. et al. (1994), *Mol. Pharmacol.*, 45: 125-135 (dopamine transporter); Pruneau, D. et al. (1998), *Brit. J. Pharmacol.*, 125: 365-372 (B2); Rees, S. et al. (1994), *FEBS Lett.*, 355: 242-246 (5-HT5a); Reynolds, I.J. et al. (1986), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 237: 731-738 (Ca<sup>2+</sup> channel (L, verapamil site)); Rinaldi-Carmona, M. et al. (1996), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 278: 871-878 (CB1); Salvatore, C.A. et al. (1993), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90: 10365-10369 (A3); Sarau, H.M. et

al. (1997), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 281: 1303-1311 (NK3); Schiöth, H.B. et al. (1997), *Neuropeptides*, 31: 565-571 (MC4); Sharples, C.G.V. et al. (2000), *J. Neurosci.*, 20: 2783-2791 (Neuronal  $\alpha 7$ ); Shen, Y. et al. (1993), *J. Biol. Chem.*, 268: 18200-18204 (5-HT7); Sills, M.A. et al. (1991), *Eur. J. Pharmacol.*, 192: 19-24 (NMDA); Simon, J. et al. (1995), *Pharmacol. Toxicol.*, 76: 302-307 (P2Y); Simonin, F. et al. (1994), *Mol. Pharmacol.*, 46: 1015-1021 ( $\delta_2$  (DOP)); Smit, M.J. et al. (1996), *Brit. J. Pharmacol.*, 117: 1071-1080 (H1); Sorensen, R.G. and Blaustein, M.P. (1989), *Mol. Pharmacol.*, 36: 689-698 (KV channel); Speth, R.C. et al. (1979), *Life Sci.*, 24: 351-358 (BZD (central)); Stam, N.J. et al. (1994), *Eur. J. Pharmacol.*, 269: 339-348 (5-HT2C); Sullivan, K.A. et al. (1997), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 233: 823-828 ( $GAL_1$ ); Tahara, A. et al. (1998), *Brit. J. Pharmacol.*, 125: 1463-1470 (V1a); Tatsumi, M. et al. (1999), *Eur. J. Pharmacol.*, 368: 277-283 (5-HT transporter); Townsend-Nicholson, A. and Schofield, P.R. (1994), *J. Biol. Chem.*, 269: 2373-2376 (A1); Tsuji, A. et al. (1988), *Antimicrob. Agents Chemother.*, 32: 190-194 (GABA (non-selective)); Tsuzuki, S. et al. (1994), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 200: 1449-1454 (AT2); Uhlen, S. and Wikberg, J.E. (1991), *Pharmacol. Toxicol.*, 69: 341-350 ( $\alpha_2$  (non-selective)); Van Tol, H.H.M. et al. (1992), *Nature*, 358: 149-152 ( $D_{4.4}$ ); Vignon, J. et al. (1986), *Brain Res.*, 378: 133-141 (PCP); Vita, N. et al. (1993), *FEBS Lett.*, 317: 139-142 (NTS<sub>1</sub> (NT<sub>1</sub>)); White, J.R. et al. (1998), *J. Biol. Chem.*, 273: 10095-10098 (CXCR2 (IL-8B),  $\mu$  (MOP)); Wieland, H. A. et al. (1995), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275: 143-149 (Y1); Witt-Enderby, P.A. and Dubocovich, M.L. (1996), *Mol. Pharmacol.*, 50: 166-174 (MT<sub>1</sub> (ML<sub>1A</sub>)); Zhou, Q.Y. et al. (1990), *Nature*, 347: 76-80 (D1).

Вкратце, мембрану инкубировали с меченым лигандом в присутствии и в отсутствие тестируемого соединения в соответствующих условиях, после чего осуществляли фильтрацию и промывку. Количество меченого лиганда, связавшегося с мембраной, определяли с помощью подсчета жидкостной сцинтилляции. Общее связывание (связывание меченого лиганда как с рецепторными, так и с нереперторными сайтами) определяли путем инкубации мембраны с одним только меченым лигандом. Неспецифическое связывание (связывание с нереперторными сайтами) меченого лиганда определяли путем инкубации мембраны в присутствии насыщающей концентрации немеченого лиганда (лиганда, используемого для определения неспецифического связывания). Специфическое связывание (связывание только с рецепторными сайтами) вычисляли путем вычитания неспецифического связывания из общего связывания.

Таблица 2

Тест	Источник	Лиганд	Концентрация (нМ)	Неспецифическое	Инкубация
<b>A1</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и СНО)	[3Н] DPCPX	1	DPCPX (1 мкМ)	60 минут RT
<b>A2A</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и НЕК-293)	[3Н] CGS 21680	6	NECA (10 мкМ)	120 минут RT
<b>A3</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и НЕК-293)	[125I] AV-MECA	0,15	IV-MECA (1 мкМ)	120 минут RT
<b>α1 (Неселективный)</b>	кора головного мозга крысы	[3Н] празозин	0,25	празозин (0,5 мкМ)	60 минут RT



<b>α2 (Неселективный)</b>	кора головного мозга крысы	[3H]RX 821002	0,5	(-) адреналин (100 мкМ)	60 минут RT
<b>β1</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и НЕК-293)	[3H] (-) CGP 12177	0,3	алпренолол (50 мкМ)	60 минут RT
<b>β2</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и СНО)	[3H] (-) CGP 12177	0,3	алпренолол (50 мкМ)	120 минут RT
<b>AT1</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и НЕК-293)	[125I] [Sar <sup>1</sup> , Ile <sup>8</sup> ] - AT-II	0,05	ангиотензин-II (10 мкМ)	120 минут 37°C
<b>AT2</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и НЕК-293)	[125I] CGP 42112 A	0,01	ангиотензин-II (1 мкМ)	4 ч 37°C
<b>BZD (Периферический)</b>	сердце крысы	[3H]PK 11195	0,2	PK 11195 (10 мкМ)	15 минут RT
<b>BB (Неселективный)</b>	кора головного мозга крысы	[125I] [Tyr <sup>4</sup> ] бомбезин	0,01	бомбезин (1 мкМ)	60 минут RT

<b>B2</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и СНО)	[3H] брадикинин	0,3	брадикинин (1 мкМ)	60 минут RT
<b>CB1</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и СНО)	[3H] CP 55940	0,5	ПОБЕДА 55212- 2 (10 мкМ)	120 минут 37°C
<b>ССК1 (ССКА)</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и СНО)	[125I] ССК-8s	0,08	ССК-8s (1 мкМ)	60 минут RT
<b>ССК2 (ССКВ)</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и СНО)	[125I] ССК-8s	0,08	ССК-8s (1 мкМ)	60 минут RT
<b>D1</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и СНО)	[3H] SCH 23390	0,3	SCH 23390 (1 мкМ)	60 минут RT
<b>D2S</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и НЕК- 293)	[3H] метил- спиперон	0,3	(+) бутахламол (10 мкМ)	60 минут RT

<b>D3</b>	челове- ческий рекомби- нантный (Клетк и СНО)	[3H]метил- спиперон	0,3	(+) бутахламол (10 мкМ)	60 минут RT
<b>D4, 4</b>	челове- ческий рекомби- нантный (Клетк и СНО)	[3H]метил- спиперон	0,3	(+) бутахламол (10 мкМ)	60 минут RT
<b>ETA</b>	челове- ческий рекомби- нантный (Клетк и СНО)	[125I] эндотелин 1	0,03	эндотелин 1 (100 нМ)	120 минут 37°C
<b>ETB</b>	челове- ческий рекомби- нантный (Клетк и СНО)	[125I] эндотелин 1	0,03	эндотелин 1 (0,1 мкМ)	120 минут 37°C
<b>ГАМК (неселектив- ный)</b>	кора головно- го мозга крысы	[3H]ГАМК	10	ГАМК (100 мкМ)	60 минут RT
<b>GAL<sub>1</sub></b>	челове- ческий рекомби- нантный (Клетк и НЕК- 293)	[125I] галанин	0,1	галанин (1 мкМ)	80 минут RT
<b>GAL<sub>2</sub></b>	челове- ческий рекомби- нантный (Клетк и СНО)	[125I] галанин	0,05	галанин (1 мкМ)	120 минут RT

<b>CXCR2 (IL-8B)</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и HEK-293)	[125I]IL-8	0,025	IL-8 (30 нМ)	60 минут RT
<b>CCR1</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и HEK-293)	[125I]MIP-1 $\alpha$	0,01	MIP-1 $\alpha$ (100 нМ)	120 минут RT
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Клетки U-937	[125I]TNF- $\alpha$	0,1	TNF- $\alpha$ (10 нМ)	120 минут 4°C
<b>H1</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и HEK-293)	[3H]пириламид	1	пириламид (1 мкМ)	60 минут RT
<b>H2</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и CHO)	[125I]APT	0,075	тиотидин (100 мкМ)	120 минут RT
<b>MC4</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и CHO)	[125I]NDP- $\alpha$ -MSH	0,05	NDP- $\alpha$ -MSH (1 мкМ)	120 минут 37°C
<b>MT1 (ML1A)</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и CHO)	[125I]2-йодмелатонин	0,01	мелатонин (1 мкМ)	60 минут RT

<b>M1</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и CHO)	[3H] пирензепин	2	атропин (1 мкМ)	60 минут RT
<b>M2</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и CHO)	[3H] AF-DX 384	2	атропин (1 мкМ)	60 минут RT
<b>M3</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и CHO)	[3H] 4-DAMP	0,2	атропин (1 мкМ)	60 минут RT
<b>M4</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и CHO)	[3H] 4-DAMP	0,2	атропин (1 мкМ)	60 минут RT
<b>M5</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и CHO)	[3H] 4-DAMP	0,3	атропин (1 мкМ)	60 минут RT
<b>NK1</b>	Клетки U-373MG (эндог енный)	[125I] BH-SP	0,15	[Sar9, Met (O2) 11]-SP (1 мкМ)	60 минут RT
<b>NK2</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и CHO)	[125I] NKA	0,1	[Nleu10]-NKA (4-10) (300 нМ)	60 минут RT

<b>НКЗ</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и CHO)	[3H]SR 142801	0,4	SB 222200 (10 мкМ)	120 минут RT
<b>Y1</b>	Клетки SK-N-MC (эндогенный)	[125I]пептид YY	0,025	NPY (1 мкМ)	120 минут 37°C
<b>Y2</b>	Клетки KAN-TS	[125I]пептид YY	0,015	NPY (1 мкМ)	60 минут 37°C
<b>NTS1 (NT1)</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и CHO)	[125I]Тур3-нейротензин	0,05	нейротензин (1 мкМ)	60 минут 4°C
<b>N нейронный α4β2</b>	Клетки SH-SY5Y (человеческий рекомбинантный)	[3H]цитизин	0,6	никотин (10 мкМ)	120 минут 4°C
<b>N нейронный α7</b>	Клетки SH-SY5Y (человеческий рекомбинантный)	[125I]α-бунгаротоксин	0,05	α-бунгаротоксин (1 мкМ)	120 минут 37°C
<b>N мышечного типа</b>	Клетки TE671 (эндогенный)	[125I]α-бунгаротоксин	0,5	α-бунгаротоксин (5 мкМ)	120 минут RT

<b>δ<sub>2</sub> (DOP)</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и CHO)	[3H] DADLE	0,5	налтрексон (10 мкМ)	120 минут RT
<b>κ (KOP)</b>	рекомб инантны й крысы (Клетк и CHO)	[3H] U 69593	1	налоксон (10 мкМ)	60 минут RT
<b>μ (MOP)</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и HEK- 293)	[3H] DAMGO	0,5	налоксон (10 мкМ)	120 минут RT
<b>NOR (ORL1)</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и HEK- 293)	[3H] ноцицептин	0,2	ноцицептин (1 мкМ)	60 минут RT
<b>PPARγ</b>	челове ческий рекомби нантный (E. coli)	[3H] росиглитазон	5	росиглитазон (10 мкМ)	120 минут 4°C
<b>EP4</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и HEK- 293)	[3H] PGE2	0,5	PGE2 (10 мкМ)	120 минут RT

<b>IP (PGI2)</b>	человеческий рекомбинантный (Клетк и НЕК-293)	[3H]илопрост	6	илопрост (10 мкМ)	60 минут RT
<b>P2Y</b>	кора головного мозга крысы	[35] dATPαS	10	dATPαS	60 минут RT
<b>5-HT1A</b>	человеческий рекомбинантный (Клетк и НЕК-293)	[3H] 8-OH-DPAT	0,3	8-OH-DPAT (10 мкМ)	60 минут RT
<b>5-HT1B</b>	кора головного мозга крысы	[125I] CYP (+ 30 мкМ изопротеренол)	0,1	серотонин (10 мкМ)	120 минут 37°C
<b>5-HT2A</b>	человеческий рекомбинантный (Клетк и НЕК-293)	[3H] кетансерин	0,5	кетансерин (1 мкМ)	60 минут RT
<b>5-HT2B</b>	человеческий рекомбинантный (Клетк и СНО)	[125I] (±) DOI	0,2	(±) DOI (1 мкМ)	60 минут RT



<b>5-HT2C</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и HEK- 293)	[3H] месулергин	1	RS 102221 (10 мкМ)	120 минут 37°C
<b>5-HT5a</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и HEK- 293)	[3H] LSD	1,5	серотонин (100 мкМ)	120 минут 37°C
<b>5-HT6</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и CHO)	[3H] LSD	2	серотонин (100 мкМ)	120 минут 37°C
<b>5-HT7</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и CHO)	[3H] LSD	4	серотонин (10 мкМ)	120 минут RT
<b>sigma (неселектив ный)</b>	(Эндог енные) клетки Jurkat	[3H] DTG	10	Галоперидол (10 мкМ)	120 минут RT
<b>sst (неселектив ный)</b>	Клетки AtT 20	[125I] Tyr11- соматостатин-14	0,05	Соматостатин- 14 (300 нм)	60 минут 37°C
<b>GR</b>	Клетки IM-9 (цитозо ль)	[3H] дексаметазон	1,5	триамцинолон (10 мкМ)	6 ч 4°C

<b>VPAC1 (VIP1)</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и СНО)	[125I]VIP	0,04	VIP (1 мкМ)	60 минут RT
<b>V1a</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и СНО)	[3H]AVP	0,3	AVP (1 мкМ)	60 минут RT
<b>VZD (Центральный)</b>	кора головного мозга крысы	[3H] флунизепам	0,4	диазепам (3 мкМ)	60 минут 4°C
<b>HMDA</b>	кора головного мозга крысы	[3H] CGP 39653	5	L-глутамат (100 мкМ)	60 минут 4°C
<b>PCP</b>	кора головного мозга крысы	[3H] PCP	10	МК 801 (10 мкМ)	120 минут 37°C
<b>P2X</b>	мочевой пузырь крысы	[3H] $\alpha, \beta$ -MeATP	3	$\alpha, \beta$ -MeATP (10 мкМ)	120 минут 4°C
<b>5-HT3</b>	человеческий рекомбинантный (Клетки и СНО)	[3H] BRL 43694	0,5	MDL 72222 (10 мкМ)	120 минут RT
<b>Ca<sup>2+</sup> канал (L, верапамилловый сайт)</b>	кора головного мозга крысы	[3H] D888	3	D 600 (10 мкМ)	120 минут RT

<b>Канал KV</b>	кора головно го мозга крысы	[125I] α- дендротоксин	0,01	α- дендротоксин (50 нМ)	80 минут RT
<b>Канал SKCa</b>	кора головно го мозга крысы	[125I] апамин	0,007	апамин (100 нМ)	60 минут 4°C
<b>Na<sup>+</sup> канал (сайт 2)</b>	кора головно го мозга крысы	[3H] батрахотоксин ин	10	вератридин (300 мкМ)	60 минут 37°C
<b>Cl<sup>-</sup> канал (ГАМК- зависимый)</b>	кора головно го мозга крысы	[35] ТБ/СЕК	3	пикротоксинин (20 мкМ)	120 минут RT
<b>транспортёр норэpineфрин а</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и СНО)	[3H] низоксетин	1	дезипрамин (1 мкМ)	120 минут 4°C
<b>допамин транспортёр</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и СНО)	[3H] ВТСР	4	ВТСР (10 мкМ)	120 минут 4°C
<b>5-НТ транспортёр</b>	челове ческий рекомби нантный (Клетк и СНО)	[3H] имипрамин	2	имипрамин (10 мкМ)	60 минут RT
<b>MAO-A</b>	кора головно го мозга крысы	[3H] Ro 41-1049	10	clorgyline (1 мкМ)	60 минут 37°C

В табл. 3 показаны некоторые соединения и рецепторы, для которых специфическое связывание тестируемых соединений (измеренное в процентах ингибирования) составило более 50%.

Таблица 3

Соединение	Рецептор (ингибирование процента)
I-1	$\alpha 1$ (55%); $\alpha 2$ (95%); 5HT1a (79%); 5HT2b (79%); 5HT2c (63%); 5HT7 (88%)
I-5	$\alpha 1$ (59%); $\alpha 2$ (96%); ГАМК (57%); КОР (71%); 5HT1a (52%); 5HT2b (72%); 5HT7 (60%)
I-9	5HT7 (80%); $\alpha 1$ (73%); $\alpha 2$ (91%); 5HT1a (77%); 5HT2b (76%); 5HT2c (61%)
I-29	$\alpha 1$ (69%); $\alpha 2$ (97%); k (89%); 5HT1a (71%); 5HT2b (80%); 5HT2c (67%); 5HT7 (52%)
I-83	$\alpha 2$ (77%); 5HT1a (87%); 5HT2b (83%); 5HT2c (64%); 5HT5a (58%); 5HT7 (99%)
I-90	$\alpha 1$ (64%); $\alpha 2$ (71%); 5HT1a (64%); 5HT2b (77%); 5HT2c (59%); 5HT7 (96%); Sert (80%); сигма (63%)
I-94	$\alpha 1$ (72%); k (67%); 5HT2b (76%); 5HT7 (74%); сигма (85%)
I-96	$\alpha 1$ (81%); $\alpha 2$ (81%); 5HT2b (58%); 5HT7 (69%); M4 (53%)

#### Пример 2.2. Нейрофармакологический тест (SmartCube™)

Для дальнейшей демонстрации пригодности соединений по изобретению для лечения неврологических и психиатрических заболеваний и нарушений, соединения из примеров оценивали с помощью нейрофармакологического скрининга, описанного 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 следствием нарушений межклеточной коммуникации или схемы, интактные системы могут быть использованы в детекции улучшения относящихся к заболеванию показателей. Эти результаты являются типично поведенческими по природе, часто требуя наблюдения и интерпретации человеком. Для облегчения тестирования множества соединений в отношении поведенческих эффектов, относящихся к психиатрическим заболеваниям, PsychoGenics, Inc. (Тэрритаун, Нью-Йорк, "PGI") разработал SmartCube™, автоматизированную систему, в которой поведение обработанных соединением мышей фиксируют на цифровое видео и анализируют с помощью компьютерных алгоритмов. (D. Brunner et al., *Drug Discov. Today* 2002, 7:S107-S112). PGI Analytical Systems использует данные от SmartCube™ для сравнения поведенческого почерка тестируемого соединения с базой данных поведенческих почерков, полученных с использованием большого набора разнообразных справочных соединений (Состав базы данных, а также проверка способа далее описана в Roberds). Таким образом, нейрофармакологические эффекты тестируемого соединения могут быть предсказаны по сходству с главными классами соединений, таких как нейролептики, транквилизаторы и антидепрессанты.

Система SmartCube™ производит почерк активности, указывающий вероятность, что активность тестируемого соединения во введенной дозе соответствует данному классу нейрофармакологических агентов. (См., например, Roberds, фиг. 2 и 3). Тестируемое соединение одновременно сравнивают с множеством классов агентов; таким образом, отдельная вероятность генерируется для каждого измеренного поведенческого эффекта (например, активность транквилизатора, анальгезирующая активность и т.д.). В табл. 4 эти вероятности приведены для каждого поведенческого эффекта, измеренного следующим образом:

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

где LOQ является пределом количественного определения.

Соединения по изобретению растворяли в смеси Pharmsolve™ (N-метил-2-пирролидон), полиэтиленгликоля и пропиленгликоля и вводили внутривенно за 15 мин перед поведенческим анализом. Для каждого соединения инъекции вводили в 3 разных дозах. Для каждого измеренного поведенческого эффекта представлены результаты для самой эффективной дозы.

Таблица 4

Соединение	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
I-1	++	++	++	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-2	+	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+
I-3	+++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	+++
I-4	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
I-5	++	++	+	+++	++	+	++	++	+	+	+++
I-6	++	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+++
I-7	++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-8	+++	++	++	+++	+	+	++	+	+	+	++
I-9	++	++	++	+++	++	+	++	++	+	+	+++
I-10	++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
I-11	++	++	+	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-12	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+++ +
I-13	+++	++	+	++++	++	+	++	++	+	+	++
I-14	+++	++	+	+++	++	+	++	++	+	+	+
I-15	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
I-16	++	++	+	+++	++	+	++	+	+	+	+++
I-17	+++	++	+	++	+	+	++	+	+	+	+
I-18	++	+++	++	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-19	+	++	+	++++	+	+	++	+	+	+	+++ +
I-20	++	++	++	++++	++	+	++	++	+	+	+++
I-21	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+++

I-22	+++	++	+	+++	+	+	++	++	+	+	+
I-23	++	++	++	+++	++	+	++	+++	+	+	+
I-24	+++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	+
I-25	++	++	+	++	+	+	++	+++	+	+	++
I-26	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-27	++	+++	+	++	++	+	++	++	+	+	+
I-28	++	+++	+	++	+	+	+	++	+	+	++
I-29	++	+++	+	++	++	+	+++	++	+	+	++
I-30	++	+++	++	+++	+	+	++	++	+	+	+
I-31	++	+++	++	+++	++	+	++	++	+	+	+
I-32	++	++	++	+++	+	+	++	+++	+	+	+
I-33	++	++	++	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-34	++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-35	++	++	++	+++	+	+	++	+	+	+	++
I-36	++	++	+	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-37	++	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+++
I-38	++	++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
I-39	+	++	+	+	+	+	++	++	+	+	++
I-40	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-41	+++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	+
I-42	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-43	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
I-44	++	+++	+	+++	++	+	++	++	+	+	+
I-45	++	+++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
I-46	++	++	++	++++	+	+	++	++	+	+	+
I-47	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-48	++	++	+	++	+	+	++	+++	+	+	+
I-49	++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	++
I-50	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-51	+	++	+	+	+	+	+	++	+	+	++
I-52	++	++++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-53	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-54	+++	+++	+	++	++	+	++	++	+	+	+
I-55	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

I-56	+++	++	+	++	++	++	++	+++	+	+	+
I-57	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-58	+++	++	+	++	++	+	+	++	+	+	+
I-59	++	++	+	++	++	+	++	+	+	+	+
I-60	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-61	++	++	+	++	++	+	+	+++	++	+	+
I-62	++	++	+	++	+	+	+++	++	+	+	+
I-63	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-64	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-65	++	++	++	++	+	+	++	+++	+	+	+
I-66	++	++	+	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-67	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-68	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-69	++	++	+	++	+	+	++	+++	+	+	+
I-70	++	+++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
I-71	++	+++	+	++	++	+	++	+	+	+	+
I-72	+	++	+	+	+	+	+	++	++	+	+++
I-73	++	++	+	+	++	+	++	++	+	+	+++
I-74	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	+
I-75	+++	++	++	++	++	+	++	+	+	+	+
I-76	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+
I-77	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-78	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
I-79	++	+++	+	+++	++	++	++	++	+	+	+
I-80	+++	++	+	++	++	+	++	++	+	+	+++
I-81	++	+++	++ +	++	+	+	++	++	+	+	+
I-82	+++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	++
I-83	++	++	+	+++	++	++	+++	++	+	+	+
I-84	++	++	++	++++	++	+	+	+	+	+	+
I-85	++	++	++	+++	+	+	++	+	+	+	++
I-86	++	+++	++	+++	+	+	++	+++	+	+	++
I-87	++	++	+	+++	+	+	+	++	+	+	++
I-88	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++

I-89	+++	++	+	+++	++	++	++	++	+	+	+
I-90	+++	+++	++	++	+	+	++	++	+	+	++
I-91	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-92	++	++	+	+++	++	+	+++	++	+	+	+
I-93	+++	++	++	++	+	++	++	+++	+	+	++
I-94	+++	++	+	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-95	++	++	+	++	+	+	++	+++	+	+	+
I-96	+++	++	+	+++	++	+	++	+++	+	+	+
I-97	++	++	++	+++	++	+	++	+++	+	+	+
I-98	+++	++	++	+++	++	+	+	+	+	+	+
I-99	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-100	++	++	++	+++	++	+	+++	++	+	+	+
I-101	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-102	++	+++	+	++	++	+	++	++	+	+	+
I-103	++	++	++	+	+	+	+	++	+	+	+++
I-104	++	++	++	+	+	+	+	+++	+	+	++
I-105	++	+++	++	++	+	+	++	++	+	+	+++ +
I-106	+	++	+	++	+	+	+++	++	+	+	+
I-107	++	+++	++	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-108	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-109	+++	++	++	++	++	+	+	++	+	+	++
I-110	++	++	++	++++	+	+	++	++	+	+	+++
I-111	++	++	++	++++	+	+	++	++	+	+	+++
I-112	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-113	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-114	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-115	++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-116	++	++	++	+++	+	+	+	+	+	+	+
I-117	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-118	++	+++	++	+++	++	+	++	++	+	+	+
I-119	++	++	+	+++	+	+	++	+++	+	+	+
I-120	++	++	++	++	++	+	+++	++	+	+	++
I-121	++	+++	++	++	+	+	++	+++	+	+	++

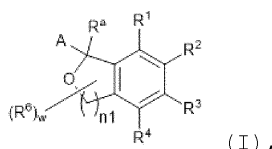


I-122	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-123	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-124	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-125	++++	++	++	+	+	+	++	++	+	+	+
I-126	+++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-127	++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	++
I-128	++	++	+	++++	+	+	+	++	+	+	+
I-134	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-135	++	++	++	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-137	++	++	++	++++	++	+	++	++	+	+	++
I-138	++	++	+	+++	+	+	+	+	+	+	++
I-139	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-140	++	++	+	++	++	+	+++	++	+	+	++
I-141	++	++	+	++	+	++	+++	++	+	++	+++
I-142	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	++
I-143	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+++
I-144	+++	++	+	+++	++	++	++	++	+	+	+++

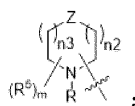
DP: антидепрессант; AX: транквилизатор; SD: седативное снотворное средство; PS: нейрореплетик; MS: стабилизатор настроения; AD: ADHD; CE: усилитель когнитивной функции; AG: анальгезирующее средство; XG: анксиогенное средство; HA: галлюциноген; UN: неохарактеризованная активность ЦНС.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения перечислены ниже. В таких представлениях вариант осуществления, в котором упомянуто "соединение" в отношении другого перечисленного варианта осуществления или в котором явно упомянута "или его фармацевтически приемлемая соль", или который относится в конечном счете к перечисленному варианту осуществления, в котором это упомянуто, охватывает как свободные соединения, так и их фармацевтически приемлемые соли. Как подразумевается, фраза "или его фармацевтически приемлемая соль" явно упомянута, когда структурная формула соединения явно описана, но нет никакой разницы между включением или исключением фармацевтически приемлемых солей. Например, оба варианта осуществления 1 и 6 охватывают как свободные соединения, так и их фармацевтически приемлемые соли. 1.

Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой А обозначает



m= 0, 1 или 2;

n1=1, 2 или 3;

n2=0 или 1;

n3=0 или 1;

R обозначает -H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

R<sup>a</sup> обозначает -H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо обозначают -H, галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -OR<sup>7</sup>, -NHR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>, -CN, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, причем каждый R<sup>7</sup> независимо является незамещенным C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилом, замещенным 1-3 галогенами,

каждый C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил независимо не замещен или замещен 1-3 галогенами и фенил или гетероарил не замещены или замещены 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, этила, -CF<sub>3</sub> и -CN, причем в случае необходимости

два смежных  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-CH(CH_3)-O-$ ,  $-O-C(CH_3)_2-O-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-O-$  или  $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$ ;

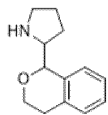
каждый  $R^5$  независимо является галогеном,  $-CH_3$  или этилом;

каждый  $R^6$  независимо является галогеном,  $-CH_3$ , этилом или  $-OH$ ;

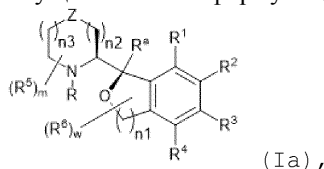
$w = 0, 1$  или  $2$  и

$Z$  обозначает  $C$  или  $O$ ;

при условии, что соединение не представляет собой:

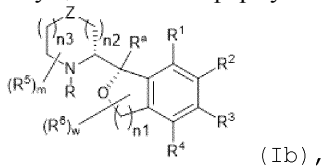


2. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы (Ia)



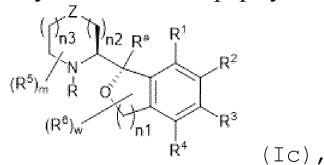
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы (Ib)



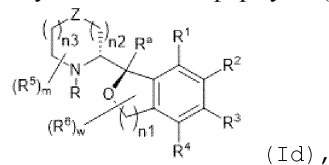
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы (Ic)



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы (Id)



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, в котором  $Z$  обозначает  $C$ .

7. Соединение согласно варианту осуществления 6, в котором  $n_2=0$  и  $n_3=0$ .

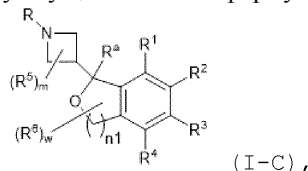
8. Соединение согласно варианту осуществления 6, в котором один из  $n_2$  и  $n_3=0$  и другой=1.

9. Соединение согласно варианту осуществления 6, в котором  $n_2=1$  и  $n_3=1$ .

10. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, в котором  $n_2=1$  и  $Z$  обозначает  $O$ .

11. Соединение согласно варианту осуществления 10, в котором  $n_3=1$ .

12. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы (I-C)



или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-12, в котором  $n_1=1$ .

14. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-12, в котором  $n_1=2$ .

15. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-12, в котором  $n_1=3$ .

16. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-15, в котором по меньшей мере два из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  обозначают  $-H$ .

17. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-15, в котором по меньшей мере три

из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  обозначают -H.

18. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-17, в котором 5- или 6-членный гетероарил имеют по меньшей мере 1 кольцевой атом азота и не замещены или замещены 1 группой, выбранной из галогена, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, этила, -CF<sub>3</sub> и -CN.

19. Соединение согласно варианту осуществления 18, в котором гетероарил является незамещенным пиридилом, пиримидинилом, пирролилом, пиразолилом, изоксазолилом, имидазолилом или оксазолилом.

20. Соединение согласно варианту осуществления 18, в котором гетероарил является незамещенным пиридилом или изоксазолилом.

21. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16 или 18-20, в котором два смежных  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-O- или -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-.

22. Соединение согласно варианту осуществления 21, в котором два смежных  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-.

23. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-22, в котором  $R^a$  обозначает -H.

24. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-23, в котором R обозначает -H.

25. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-24, в котором каждый  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>.

26. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-25, в котором каждый  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>.

27. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-25, в котором каждый  $R^6$  обозначает -CH<sub>3</sub>.

28. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-24, 26 или 27, в котором  $m=0$ .

29. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-25, в котором  $w=0$ .

30. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-24, в котором  $m=0$  и  $w=0$ .

31. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-30, в котором  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают -H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -OR<sup>7</sup> или -CN.

32. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-30, в котором  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают -H, -F, CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> или -CN.

33. Композиция, включающая соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-32 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или основу.

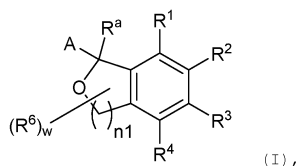
34. Способ лечения неврологического или психического расстройства у пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-32.

35. Способ согласно варианту осуществления 34, в котором неврологическое или психическое расстройство является большой депрессией, шизофренией, биполярным расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством (OCD), паническим расстройством или посттравматическим стрессовым расстройством (PTSD).

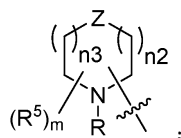
36. Способ согласно варианту осуществления 34, в котором неврологическое или психическое расстройство является биполярным расстройством, манией, психозом или шизофренией.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, в которой A обозначает



$m=0, 1$  или  $2$ ;

$n1=1, 2$  или  $3$ ;

$n2=0$  или  $1$ ;

$n3=0$  или  $1$ ;

R обозначает -H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

$R^a$  обозначает -H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

$R^1, R^2, R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают -H, галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, -OR<sup>7</sup>, -NHR<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>,

-CN, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, имеющий, помимо атомов углерода, от одного до четырех кольцевых гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый R<sup>7</sup> независимо является незамещенным C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкилом, замещенным 1-3 галогенами,

каждый C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил независимо не замещен или замещен 1-3 галогенами и

фенил или гетероарил не замещены или замещены 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, этила, -CF<sub>3</sub> и -CN, или

два смежных R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-O-, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- или -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-;

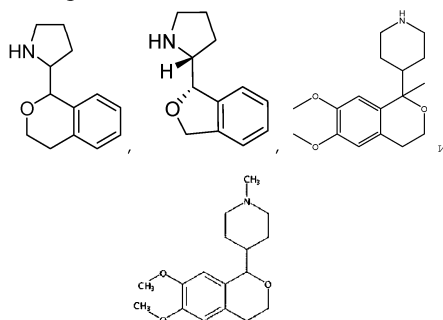
каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, -CH<sub>3</sub> или этилом;

каждый R<sup>6</sup> независимо является галогеном, -CH<sub>3</sub>, этилом или -OH;

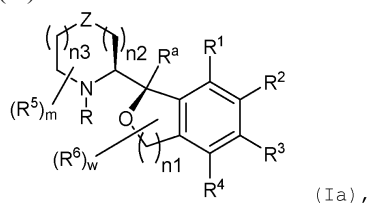
w=0, 1 или 2 и

Z обозначает C или O

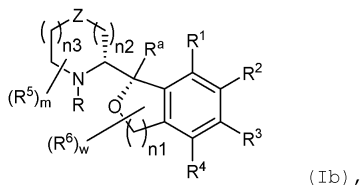
при условии, что соединение не представляет собой



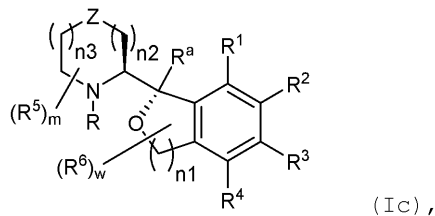
2. Соединение по п.1 формулы (Ia)



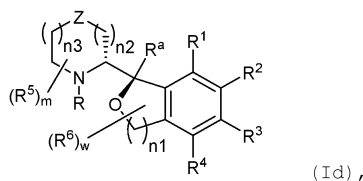
или его фармацевтически приемлемая соль, формулы (Ib)



или его фармацевтически приемлемая соль, формулы (Ic)



или его фармацевтически приемлемая соль или формулы (Id)



или его фармацевтически приемлемая соль.

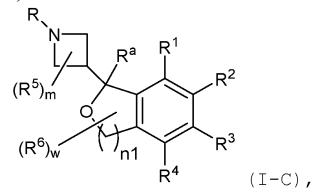
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Z обозначает C.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором n<sub>2</sub>=0 и n<sub>3</sub>=0;

в котором один из n<sub>2</sub> и n<sub>3</sub>=0 и другой=1 или

в котором  $n_2=1$ ,  $n_3=1$  и/или  $Z$  обозначает O.

5. Соединение по п.1 формулы (I-C)



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $n_1=1$ ;

в котором  $n_1=2$ ;

в котором  $n_1=3$ ;

в котором по меньшей мере два из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  обозначают -H;

в котором по меньшей мере три из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  обозначают -H;

в котором 5- или 6-членный гетероарил имеет по меньшей мере 1 кольцевой атом азота и не замещен или замещен 1 группой, выбранной из галогена, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, этила, -CF<sub>3</sub> и -CN;

в котором гетероарил является незамещенным пиридилом, пиримидинилом, пирролилом, пиразолилом, изоксазолилом, имидазолилом или оксазолилом;

в котором гетероарил является незамещенным пиридилом или изоксазолилом,

в котором два смежных  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-O- или -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-;

в котором два смежных  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  вместе образуют -O-CH<sub>2</sub>-O-;

в котором  $R^a$  обозначает -H и/или R обозначает -H;

в котором  $R^5$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub> и/или  $R^6$  обозначает -F или -CH<sub>3</sub>;

в котором  $R^6$  обозначает -CH<sub>3</sub>;

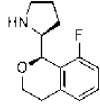
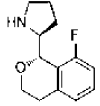
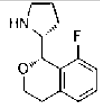
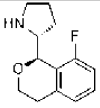
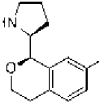
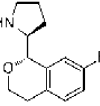
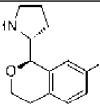
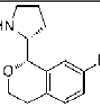
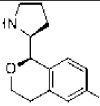
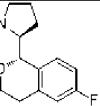
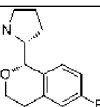
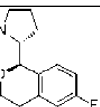
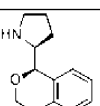
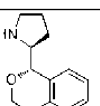
в котором  $m=0$  и/или  $w=0$ ;

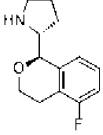
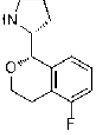
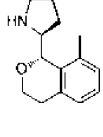
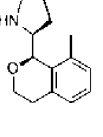
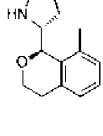
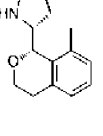
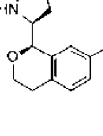
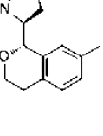
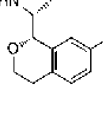
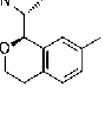
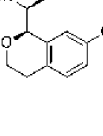
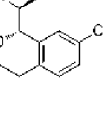
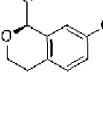
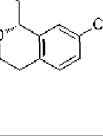
в котором  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают -H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -OR<sup>7</sup> или -CN или

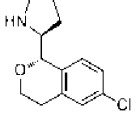
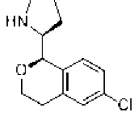
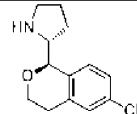
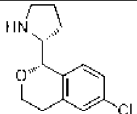
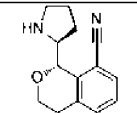
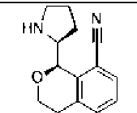
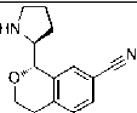
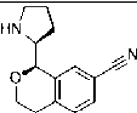
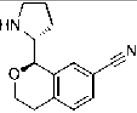
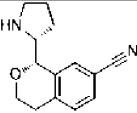
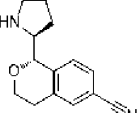
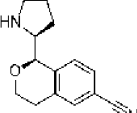
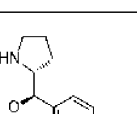
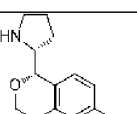
в котором  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо обозначают -H, -F, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> или -CN.

7. Соединение по п.1, выбранное из соединений, представленных в таблице

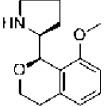
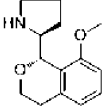
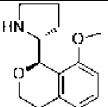
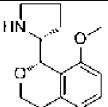
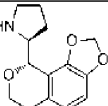
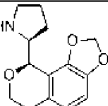
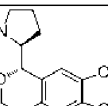
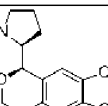
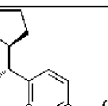
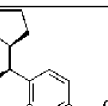
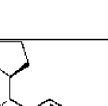
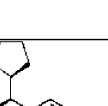
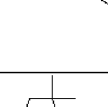
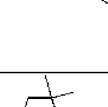
Таблица

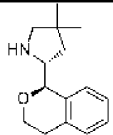
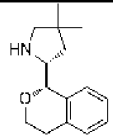
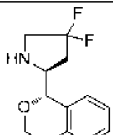
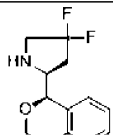
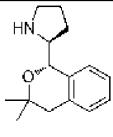
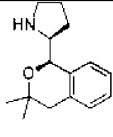
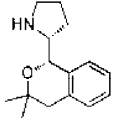
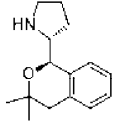
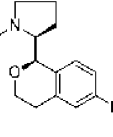
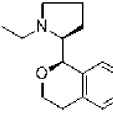
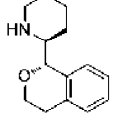
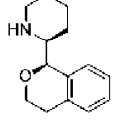
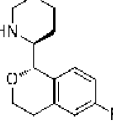
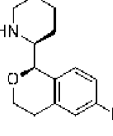
 I-1	 I-2
 I-3	 I-4
 I-5	 I-6
 I-7	 I-8
 I-9	 I-10
 I-11	 I-12
 I-13	 I-14

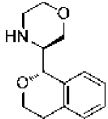
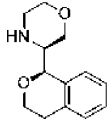
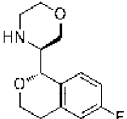
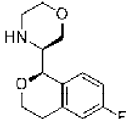






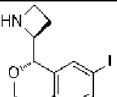
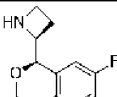
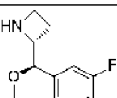
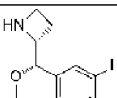
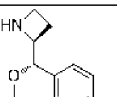
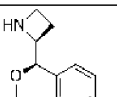
 I-15	 I-16
 I-21	 I-22
 I-23	 I-24
 I-25	 I-26
 I-27	 I-28
 I-29	 I-30
 I-31	 I-32

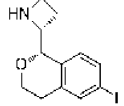
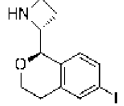
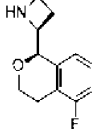
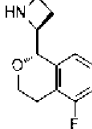
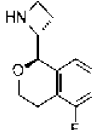
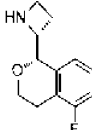
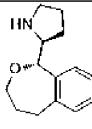
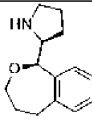
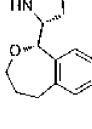
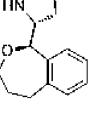
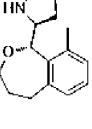
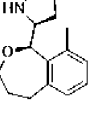
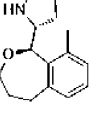
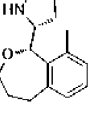
 I-33	 I-34
 I-35	 I-36
 I-37	 I-38
 I-39	 I-40
 I-41	 I-42
 I-43	 I-44
 I-45	 I-46

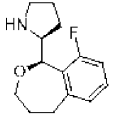
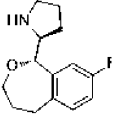
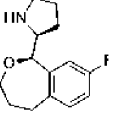
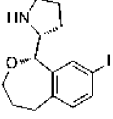
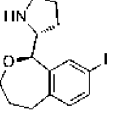
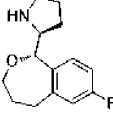
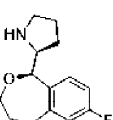
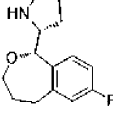
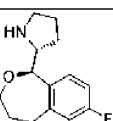
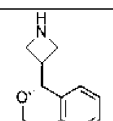
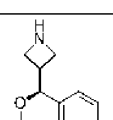
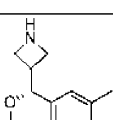
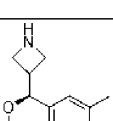
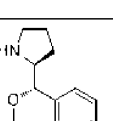


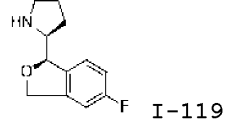
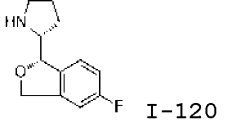
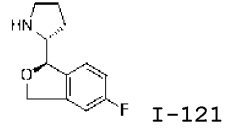
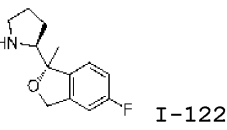
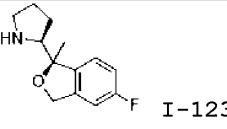
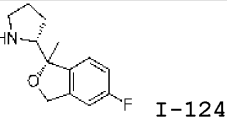
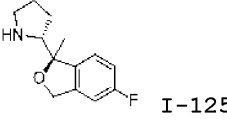
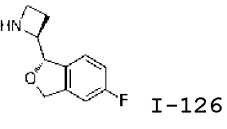
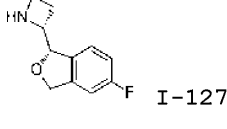
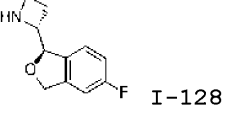
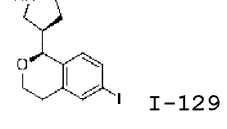
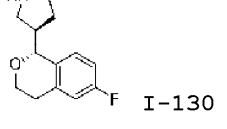
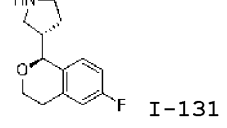
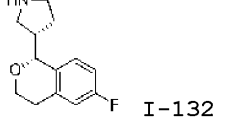
 I-47	 I-48
 I-49	 I-50
 I-51	 I-52
 I-53	 I-54
 I-55	 I-56
 I-57	 I-58
 I-59	 I-60

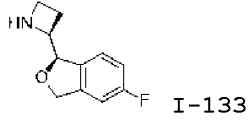
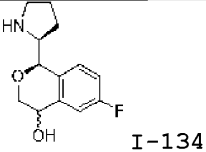
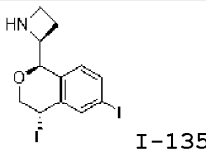
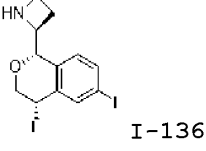
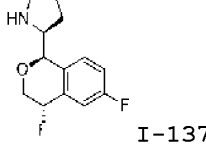
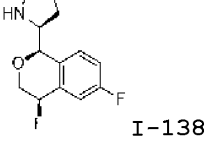
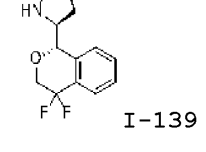
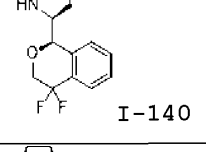
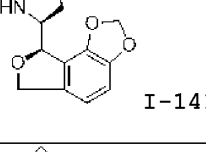
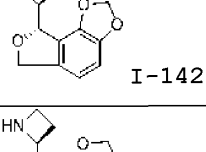
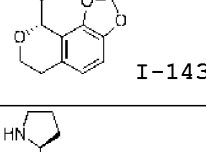
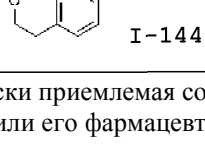
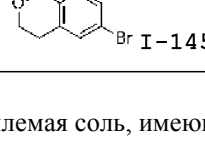
 I-61	 I-62
 I-63	 I-64
 I-65	 I-66
 I-67	 I-68
 I-69	 I-70
 I-71	 I-72
 I-73	 I-74

 I-75	 I-76
 I-77	 I-78
 I-79	 I-80
 I-81	 I-82
 I-83	 I-84
 I-85	 I-86
 I-87	 I-88
 I-89	 I-90

 I-91	 I-92
 I-93	 I-94
 I-95	 I-96
 I-97	 I-98
 I-99	 I-100
 I-101	 I-102
 I-103	 I-104

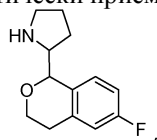
 I-105	 I-106
 I-107	 I-108
 I-109	 I-110
 I-111	 I-112
 I-113	 I-114
 I-115	 I-116
 I-117	 I-118

 I-119	 I-120
 I-121	 I-122
 I-123	 I-124
 I-125	 I-126
 I-127	 I-128
 I-129	 I-130
 I-131	 I-132

 I-133	
 I-134	 I-135
 I-136	 I-137
 I-138	 I-139
 I-140	 I-141
 I-142	 I-143
 I-144	 I-145

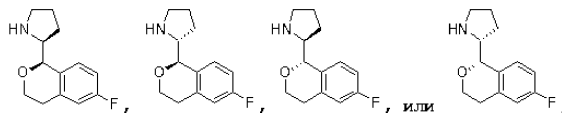
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую формулу:



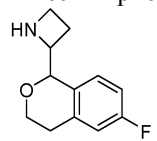
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.8, или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из



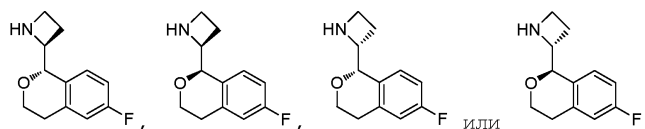
или смеси двух или более из них.

10. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую формулу:



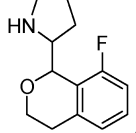
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.10, или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из



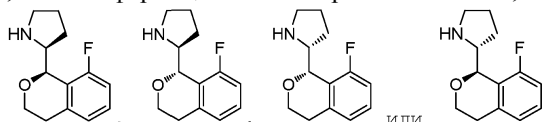
или смеси двух из них.

12. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую формулу:



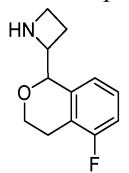
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.12, или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из



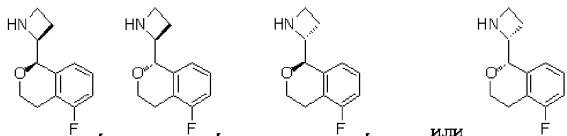
или смеси двух или более из них.

14. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую формулу:



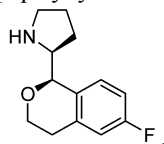
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.14, или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из



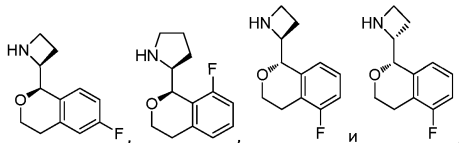
или смеси двух или более из них.

16. Соединение, имеющее следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.1, выбранное из



или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Фармацевтическая композиция для лечения неврологического или психического расстройства, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-17, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или основу.

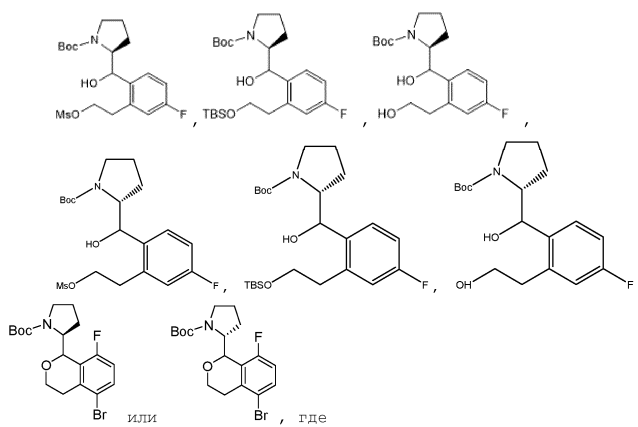
19. Способ лечения неврологического или психического расстройства у пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ по п.19, в котором неврологическое или психическое расстройство является глубокой депрессией, шизофренией, биполярным расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством (OCD), паническим расстройством, манией, психозом или посттравматическим стрессовым расстройством (PTSD).

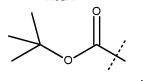
21. Способ по п.20, в котором неврологическое или психическое расстройство является биполярным расстройством.

22. Соединение, выбранное из

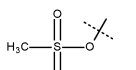




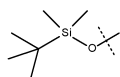
"Boc" представляет собой



"MsO" представляет собой



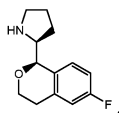
и



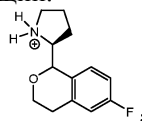
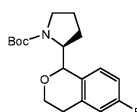
"TBSO" представляет собой

23. Способ получения:

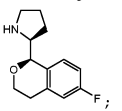
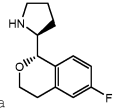
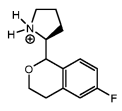
i) соединения формулы



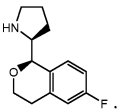
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



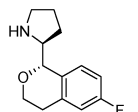
a) объединение с кислотой с получением



b) разделение



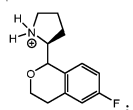
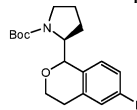
или



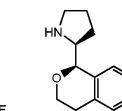
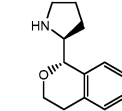
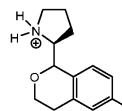
c) выделение

ii) соединения формулы

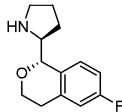
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



a) объединение с кислотой с получением



b) разделение

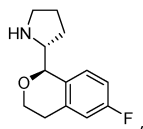


.

c) выделение

24. Способ получения:

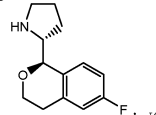
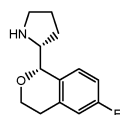
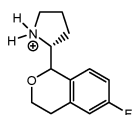
i) соединения формулы



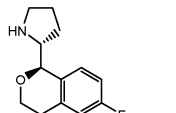
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



a) объединение с кислотой с получением

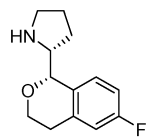


b) разделение



c) выделение

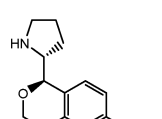
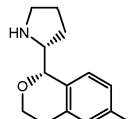
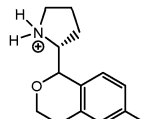
ii) соединения формулы



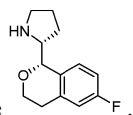
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



a) объединение с кислотой с получением



b) разделение



c) выделение

