

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046822

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.04.25

(21) Номер заявки

202291610

(22) Дата подачи заявки

2020.12.23

(51) Int. Cl. A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 261/20 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ АМИДА АЛИФАТИЧЕСКОЙ КИСЛОТЫ

(31) 2019-232927

(32) 2019.12.24

(33) JP

(43) 2022.10.21

(86) PCT/JP2020/048117

(87) WO 2021/132311 2021.07.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:

Фудзии Юки, Сакума Масаюки,

Аихара Есинори (JP), Беснард

Джереми, Белл Эндрю Саймон (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) JP-A-1168677

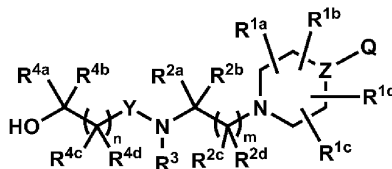
JP-A-93060

JP-A-2008539268

JP-A-2006508101

NORMAN, Mark H. et al., "Synthesis and Evaluation of Heterocyclic Carboxamides as Potential Antipsychotic Agents", J. Med. Chem., 1996, vol. 39, pp. 4692-4703 entire text, all drawings

(57) Настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (1):



(1)

где соединение обладает антагонистической активностью в отношении серотониновых 5-HT_{2A} рецепторов и серотониновых 5-HT₇ рецепторов; или фармацевтически приемлемая соль соединения. В формуле Z представляет собой атом азота и подобные; Y представляет собой карбонил и подобные; m и n равны 1 и подобным; R^{1a}-R^{1d}, R^{2a}-R^{2d} и R^{4a}-R^{4d} представляют собой атом водорода и подобные; R³ представляет собой алкил и подобные и Q представляет собой определенную бициклическую группу.

B1

046822

046822

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к производному амида алифатической кислоты, обладающему антагонистической активностью в отношении серотонинового 5-НТ_{2А} рецептора и серотонинового 5-НТ₇ рецептора, или его фармацевтически приемлемой соли, и лекарственному средству для лечения нервно-психиатрического заболевания, включающему его в качестве активного ингредиента.

Уровень техники

Серотонин (5-гидрокситриптамин; в дальнейшем также именуемый "5-НТ") известен как один из основных нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, и также известно, что серотонин участвует в различных функциях мозга, таких как эмоциональные реакции и когнитивные функции.

5-НТ_{2А}, который является одним из подтипов рецептора 5-НТ, представляет собой рецептор, сопряженный с белком Gq/11, и в высокой степени экспрессируется, например, в коре головного мозга, гиппокампе и ядре шва. Лекарственные средства, обладающие антагонистической активностью в отношении рецептора 5-НТ_{2А}, включают антидепрессанты, миансерин и мirtазапин. Атипичные антипсихотические лекарственные средства, обладающие антагонистической активностью в отношении рецептора 5-НТ_{2А}, используются в качестве лекарственного средства для лечения таких заболеваний, как шизофрения, биполярное расстройство, большая депрессия и расстройство аутистического спектра (не патентная литература 1, не патентная литература 2).

5-НТ₇ представляет собой рецептор, сопряженный с Gs-белком, и широко экспрессируется, например, в гипоталамусе, таламусе, гиппокампе и ядре шва (не патентная литература 9).

Лекарственные средства, обладающие антагонистической активностью в отношении рецептора 5-НТ₇, включают Луразидон, который используется в качестве лекарственного средства для лечения шизофрении и биполярного расстройства, и Вортиоксетин, который используется для лечения большой депрессии. Однако не существует коммерческого препарата, обладающего селективной антагонистической активностью в отношении рецептора 5-НТ₇. Луразидон используется для лечения шизофрении и биполярного расстройства, а вортиоксетин используется для лечения большой депрессии (не патентная литература 3, не патентная литература 4 и не патентная литература 5).

Также известно, что в некоторых животных моделях, антагонизм к рецептору 5-НТ₇ приводит к антидепрессивному и анксиолитическому эффекту, а также эффекту улучшения когнитивной функции (не патентная литература 6, не патентная литература 7). Также известно, что мыши с дефицитом рецептора 5-НТ₇ проявляют антидепрессивное действие (не патентная литература 8).

Как описано выше, показано, что антагонисты рецептора 5-НТ_{2А} и рецептора 5-НТ₇ по отдельности полезны при многих нервно-психиатрических заболеваниях, но не были описаны лекарственные средства, обладающие антагонистической активностью в отношении рецептора 5-НТ_{2А} рецептора 5-НТ₇ селективным и эффективным образом.

Список цитат

Непатентная литература

- Не патентная литература 1. P. Seeman, Can. J. Psychiatry. 4: 27-38, 2002.
- Не патентная литература 2. C. J. Schmidt, Life Science. 56(25): 2209-2222, 1995.
- Не патентная литература 3. L. Citrome, J. Clinical Practice. 65(2): 189-210, 2011.
- Не патентная литература 4. YS. Woo, Neuropsychiatric Disease and Treatment. 9: 1521-1529, 2013.
- Не патентная литература 5. C. Sanchez, Pharmacology & Therapeutics. 145: 43-57, 2015.
- Не патентная литература 6. Bonaventure P, J Pharmacol Exp Ther. 321: 690-8, 2007.
- Не патентная литература 7. Horisawa T, Behavioral Brain Research. 220: 83-90, 2011.
- Не патентная литература 8. M. Guscott, Neuropharmacology. 48: 492-502, 2005.
- Не патентная литература 9. T W. Lovenberg, Neuron. 11: 449-458, 1993.

Сущность изобретения

Проблемы, решаемые изобретением.

Целью настоящего изобретения является создание новых соединений, обладающих антагонистической активностью как в отношении серотонинового рецептора 5-НТ_{2А}, так и в отношении рецептора 5-НТ₇, и подходящих в качестве лекарственного средства для лечения нервно-психиатрических заболеваний.

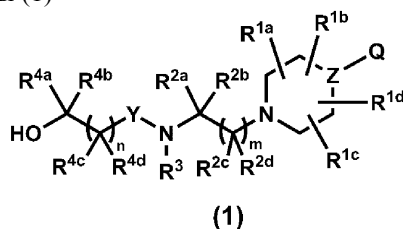
Средства решения проблем.

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования для достижения вышеуказанной цели, и затем обнаружили, что соединение формулы (1), как показано ниже, или его фармацевтически приемлемая соль (далее также называемое "настоящее соединение") обладает антагонистической активностью в отношении и серотонинового 5-НТ_{2А} рецептора и 5-НТ₇ рецептора.

На основании этих новых открытий было создано настоящее изобретение.

Настоящее изобретение иллюстрировано следующим образом.

Пункт 1. Соединение формулы (1)



или его фармацевтически приемлемая соль; где

Z представляет собой атом азота или $-CR^A-$;

Y представляет собой карбонил или сульфонил;

m равно 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2 или 3;

при условии, что, когда Y представляет собой сульфонил, n не равно 0;

R^A представляет собой водород, гидроксид, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} каждый независимо представляет собой водород, гидроксид, галоген или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним и тем же или разными 1-3 галогенами;

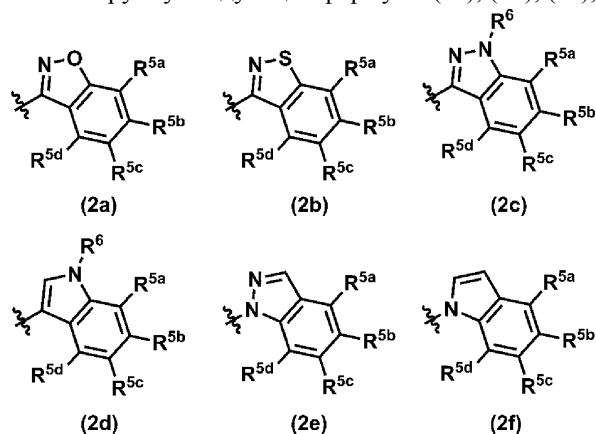
R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{2c} или каждый из R^{2d} независимо представляет собой, когда R^{2c} или R^{2d} присутствуют во множестве, водород, галоген или C_{1-6} алкил (где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{3-8} циклоалкила и C_{1-6} алкокси), при условии, что, когда R^{2a} и R^{2b} , или R^{2c} и R^{2d} , которые присоединяются к одному и тому же атому углерода, каждый независимо представляет собой указанный C_{1-6} алкил, они могут быть объединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного насыщенного карбоцикла;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано, C_{3-8} циклоалкила и C_{1-6} алкокси;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{4c} или каждый из R^{4d} независимо представляет собой, когда R^{4c} или R^{4d} присутствуют во множестве, водород, галоген, C_{1-6} алкил (где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными заместителями от 1 до 5, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилового эфира и амина, необязательно замещенными одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами (где алкил может быть необязательно замещен оксо)), C_{2-6} алкинила или амина (где амина может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами); при условии, что, когда любые два из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} , каждый независимо, представляют собой указанный C_{1-6} алкил, они могут быть объединены вместе с атомом углерода или атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членного насыщенного карбоцикла или 4-6-членного насыщенного гетероцикла, где, когда указанные C_{1-6} алкильные группы имеют заместитель, этот заместитель может быть включен в качестве члена кольца карбоцикла или гетероцикла;

при условии, что, когда Y представляет собой сульфонил и n равно 1, любой из R^{4c} или R^{4d} представляет собой водород; и когда Y представляет собой сульфонил и n равно 2 или 3, любой из R^{4c} или R^{4d} , который связывается с атомом углерода, соседним к Y, представляет собой водород; и

кольцо Q представляет собой группу следующей формулы (2a), (2b), (2c), (2d), (2e) или (2f)



где R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} каждый независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси (где алкил и алкокси могут быть, каждый независимо, необязательно замещены одинаковыми или разными 1-3 атомами галогена) или амина, необязательно замещенным одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами; и

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил, где каждый из алкила и циклоалкила может быть независимо необязательно замещен одинаковыми или разными 1-3 атомами галогена.

Пункт 2. Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляют собой водород.

Пункт 3. Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой водород.

Пункт 4. Соединение по любому из пунктов 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 1.

Пункт 5. Соединение по любому из пунктов 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.

Пункт 6. Соединение по любому из пунктов 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $-CR^A-$.

Пункт 7. Соединение по любому из пунктов 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^A представляет собой водород.

Пункт 8. Соединение по любому из пунктов 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил.

Пункт 9. Соединение по любому из пунктов 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{5a} , R^{5c} и R^{5d} представляют собой водород.

Пункт 10. Соединение по любому из пунктов 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{5b} представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил.

Пункт 11. Соединение по любому из пунктов 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой водород.

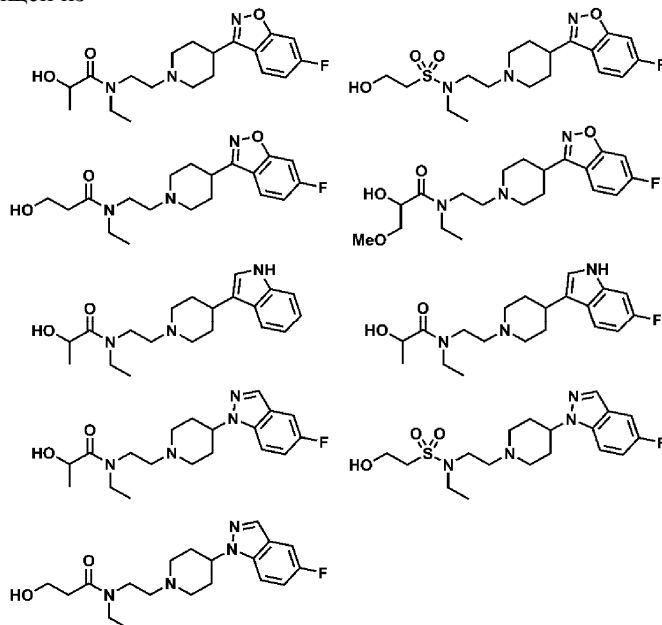
Пункт 12. Соединение по любому из пунктов 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо друг от друга, и каждый из R^{4c} или каждый из R^{4d} независимо представляет собой, когда R^{4c} или R^{4d} присутствуют во множестве, водород, галоген или C_{1-6} алкил, где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси.

Пункт 13. Соединение по любому из пунктов 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0 или 1.

Пункт 14. Соединение по любому из пунктов 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой карбонил.

Пункт 15. Соединение по любому из пунктов 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой сульфонил.

Пункт 16. Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из



Пункт 17. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Пункт 18. Лекарственное средство для лечения психиатрического заболевания или заболевания центральной нервной системы, содержащее соединение по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Пункт 19. Лекарственное средство по пункту 18, отличающееся тем, что психиатрическое заболева-

ние или заболевание центральной нервной системы представляет собой шизофрению, биполярное расстройство, расстройство сна, расстройство аутистического спектра, глубокую депрессию, резистентную к лечению депрессию или связанный с ним психопатический симптом или слабоумие, ассоциированное с болезнью Альцгеймера или болезнью Паркинсона.

Пункт 20. Способ лечения психиатрического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

Пункт 21. Применение соединения по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения психиатрического заболевания или заболевания центральной нервной системы.

Пункт 22. Соединение по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении психиатрического заболевания или заболевания центральной нервной системы.

Пункт 23. Лекарственное средство для лечения психиатрического заболевания или заболевания центральной нервной системы, содержащее соединение по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации, по меньшей мере, с одним лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из лекарственного средства для лечения нарушения развития, такого как расстройство аутистического спектра и синдром дефицита внимания с гиперактивностью, антипсихотического лекарственного средства и лекарственного средства от шизофрении, лекарственного средства для лечения биполярного расстройства, антидепрессанта, противотревожного лекарственного средства, лекарственного средства для лечения обсессивно-компульсивного расстройства, лекарственного средства для лечения стрессового расстройства, такого как посттравматическое стрессовое расстройство, лекарственного средства для лечения расстройства настроения, лекарственного средства для лечения расстройства пищевого поведения, лекарственного средства для лечения расстройств сна, таких как бессонница, нарколепсия, синдром апноэ во сне и расстройства циркадного ритма, лекарственного средства для лечения сексуальной дисфункции, лекарственного средства для лечения наркозависимости, лекарственного средства для лечения слабоумия, такого как болезнь Альцгеймера, лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов, связанных с деменцией, лекарственного средства, улучшающего мозговой метаболизм и кровообращение, лекарственного средства для лечения двигательного расстройства, такого как болезнь Паркинсона, анальгетика, противоэпилептического лекарственного средства, противосудорожного лекарственного средства, лекарственного средства от мигрени, анестетика и стимулятора ЦНС.

Пункт 24. Лекарственное средство для лечения психиатрического заболевания или заболевания центральной нервной системы, содержащее соединение по любому из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, где лекарственное средство используют для лечения одновременно, по меньшей мере, с одним лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из лекарственного средства для лечения нарушения развития, такого как расстройство аутистического спектра и синдром дефицита внимания с гиперактивностью, антипсихотического лекарственного средства и лекарственного средства от шизофрении, лекарственного средства для лечения биполярного расстройства, антидепрессанта, противотревожного лекарственного средства, лекарственного средства для лечения обсессивно-компульсивного расстройства, лекарственного средства для лечения стрессового расстройства, такого как посттравматическое стрессовое расстройство, лекарственного средства для лечения расстройства настроения, лекарственного средства для лечения расстройства пищевого поведения, лекарственного средства для лечения расстройств сна, таких как бессонница, нарколепсия, синдром апноэ во сне и расстройства циркадного ритма, лекарственного средства для лечения сексуальной дисфункции, лекарственного средства для лечения наркозависимости, лекарственного средства для лечения слабоумия, такого как болезнь Альцгеймера, лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов, связанных с деменцией, лекарственного средства, улучшающего мозговой метаболизм и кровообращение, лекарственного средства для лечения двигательного расстройства, такого как болезнь Паркинсона, анальгетика, противоэпилептического лекарственного средства, противосудорожного лекарственного средства, лекарственного средства от мигрени, анестетика и стимулятора ЦНС.

Пункт 25. Кристалл соединения любого из примеров 17, 77, 78, 79 и 80, характеризующийся рентгенограммами порошка, включающими пики ПРД из 4 или более (предпочтительно, 10 или более) значений $2\theta \pm 0,2$, выбранных из измеренных в каждом из примеров.

Эффект изобретения

Настоящее соединение обладает антагонистической активностью в отношении рецептора 5-HT_{2A} и рецептора 5-HT₇. Настоящее соединение применимо в качестве лекарственного средства для лечения нервно-психиатрического заболевания и заболевания центральной нервной системы.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показаны результаты теста на выработку условного рефлекса в связи с переживанием чувства страха с использованием соединения примера 17 (тест 6).

На фиг. 2 показаны результаты измерения количества высвобожденной глутаминовой кислоты в мозге крысы с использованием соединения примера 17 (тест 7).

На фиг. 3 показана диаграмма порошковой рентгенограммы соединения примера 78.

Описание вариантов осуществления

Далее настоящее изобретение описано подробно. В описании, количество атомов углерода в определении "заместителя" может быть указано, например, как "C₁₋₆". В частности, термин "C₁₋₆алкил" означает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" включает, например, атом фтора, атом хлора, атом брома и атом йода. Предпочтительно, он включает атом фтора и атом хлора.

"C₁₋₆алкил", используемый в настоящем документе, означает насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Предпочтительно, "C₁₋₆алкил" включает "C₁₋₄алкил", и более предпочтительно, он включает "C₁₋₃алкил". "C₁₋₃алкил" включает, например, метил, этил, пропил и 1-метилэтил. "C₁₋₄алкил" включает, например, бутил, 1,1-диметилэтил, 1-метилпропил и 2-метилпропил, помимо перечисленных выше примеров "C₁₋₃алкила". "C₁₋₆алкил" включает, например, пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил и гексил, помимо перечисленных выше примеров "C₁₋₄алкила".

Фраза "алкил, замещенный оксо", используемая в настоящем документе, означает, что кетогруппа (C=O) образована любым из атомов углерода, из которых состоит алкил.

"C₃₋₈циклоалкил", используемый в настоящем документе, означает циклическую насыщенную углеводородную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода, и включает такие группы, которые имеют частично ненасыщенную связь или мостиковую структуру. "C₃₋₈циклоалкил" предпочтительно включает "C₃₋₆циклоалкил". "C₃₋₆циклоалкил" включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. "C₃₋₈циклоалкил" включает, например, циклогептил и циклооктил, помимо перечисленных выше примеров "C₃₋₆циклоалкила".

"C₁₋₆алкокси" используется в настоящем документе взаимозаменяемо с "C₁₋₆алкилокси", и часть "C₁₋₆алкил" является такой же, как указанный выше "C₁₋₆алкил". "C₁₋₆алкокси" предпочтительно включает "C₁₋₄алкокси" и, более предпочтительно, "C₁₋₃алкокси". "C₁₋₃алкокси" включает, например, метокси, этокси, пропокси и 1-метилэтокси. "C₁₋₄алкокси" включает, например, бutoкси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси и 2-метилпропокси, помимо перечисленных выше примеров "C₁₋₃алкокси". "C₁₋₆алкокси" включает, например, пентилокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 4-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 2-метилпентилокси, 1-метилпентилокси и гексилокси, помимо перечисленных выше примеров "C₁₋₄алкокси".

"C₁₋₆алкиловый эфир", используемый в настоящем документе, означает сложный эфир (-COOR'), в котором R' часть представляет собой указанный выше "C₁₋₆алкил". "C₁₋₆алкиловый эфир" предпочтительно включает "C₁₋₄алкиловый эфир" и, более предпочтительно, "C₁₋₃алкиловый эфир". "C₁₋₃алкиловый эфир" включает, например, метиловый эфир, этиловый эфир, пропиловый эфир и 1-метилэтиловый эфир. "C₁₋₄алкиловый эфир" включает, например, бутиловый эфир, 1,1-диметилэтиловый эфир, 1-метилпропиловый эфир и 2-метилпропиловый эфир, помимо перечисленных выше примеров "C₁₋₃алкилового эфира". "C₁₋₆алкиловый эфир" включает, например, пентиловый эфир, 1,1-диметилпропиловый эфир, 1,2-диметилпропиловый эфир, 1-метилбутиловый эфир, 2-метилбутиловый эфир, 4-метилпентиловый эфир, 3-метилпентиловый эфир, 2-метилпентиловый эфир, 1-метилпентиловый эфир и гексиловый эфир, помимо перечисленных выше примеров "C₁₋₄алкилового эфира".

"C₂₋₆алкинил", используемый в настоящем документе, означает ненасыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую тройную связь и от 2 до 6 атомов углерода. "C₂₋₆алкинил" предпочтительно включает "C₂₋₄алкинил" и, более предпочтительно, "C₂₋₃алкинил". "C₂₋₃алкинил" включает, например, этинил и пропирил. "C₂₋₄алкинил" включает, например, бутинил, помимо перечисленных выше примеров "C₂₋₃алкинила". "C₂₋₆алкинил" включает, например, пентинил и гексинил, помимо перечисленных выше примеров "C₂₋₄алкинила".

Используемый в настоящем документе термин "3-6-членный насыщенный карбоцикл" означает циклическую насыщенную углеводородную группу, содержащую от 3 до 6 атомов углерода, которая включает те, которые имеют частично ненасыщенную связь или мостиковую структуру. "3-6-членный насыщенный карбоцикл" предпочтительно включает "5- или 6-членный моноциклический насыщенный карбоцикл". "5- или 6-членный моноциклический насыщенный карбоцикл" включает, например, циклопентан и циклогексан. "3-6-членный насыщенный карбоцикл" включает, например, циклопропан и циклобутан, помимо перечисленных выше примеров "5- или 6-членного моноциклического насыщенного карбоцикла".

Группа "4-6-членный насыщенный гетероцикл" означает насыщенное кольцо, состоящее из 4-6 атомов, включающих 1 или 2 атома, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы, помимо атомов углерода. Группа "4-6-членный насыщенный гетероцикл" включает такие, которые имеют частично ненасыщенную связь или мостиковую структуру. Группа "4-6-членный насыщенный гетероцикл" предпочтительно включает группу "5- или 6-членный моноциклический насыщенный гетероцикл". Группа "5- или 6-членный моноциклический насыщенный гетероцикл"

включает, например, тетрагидрофурил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксотиморфолинил, гексаметилениминил, оксазолидинил, тиазолидинил, оксоимидазолидинил, диоксоимидазолидинил, оксооксазолидинил, диоксооксазолидинил, диоксоиазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил. Группа "4-6-членный насыщенный гетероцикл" включает, например, оксетанил и азетидинил, помимо перечисленных выше примеров группы "5- или 6-членный моноклический насыщенный гетероцикл".

В соединении формулы (1), предпочтительные примеры Z, Y, m, n, R^A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, Q, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} и R⁶ показаны ниже, но объем настоящего изобретения не ограничивается объемом следующих соединений.

Один вариант осуществления Z включает -CR^A-. Другой вариант осуществления Z включает атом азота.

Один вариант осуществления Y включает карбонил. Другой вариант осуществления Y включает сульфонил.

Предпочтительный вариант осуществления m включает 1 и 2. Более предпочтительный вариант осуществления m включает 1.

Предпочтительный вариант осуществления n включает 0, 1 и 2. Более предпочтительный вариант осуществления n включает 0 и 1. Особенно предпочтительный вариант осуществления n включает 1.

Предпочтительный вариант осуществления R^A включает водород, гидроксид и C₁₋₆алкил. Более предпочтительный вариант осуществления включает водород и C₁₋₃алкил. Еще один предпочтительный вариант осуществления включает водород, этил и метил. Наиболее предпочтительный вариант осуществления включает водород.

Предпочтительные варианты осуществления R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} включают, каждый независимо, водород, гидроксид, галоген и C₁₋₆алкил. Более предпочтительные варианты осуществления включают водород, галоген и C₁₋₃алкил. Дополнительные предпочтительные варианты осуществления включают водород, атом фтора, атом хлора, этил и метил. Особенно предпочтительные варианты осуществления включают водород, атом фтора и метил. Наиболее предпочтительные варианты осуществления включают водород.

Предпочтительные варианты осуществления R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} включают, каждый независимо, водород, галоген и C₁₋₆алкил. Более предпочтительные варианты осуществления включают водород, галоген и C₁₋₃алкил. Дополнительные предпочтительные варианты осуществления включают водород, атом фтора, атом хлора, этил и метил. Особенно предпочтительные варианты осуществления включают водород, атом фтора и метил. Наиболее предпочтительные варианты осуществления включают водород.

Предпочтительный вариант осуществления R³ включает C₁₋₆алкил. Более предпочтительный вариант осуществления включает C₁₋₃алкил. Еще один предпочтительный вариант осуществления включает этил и метил. Особенно предпочтительный вариант осуществления включает этил.

Предпочтительные варианты R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} и R^{4d} включают, каждый независимо, водород, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкинил и амино, необязательно замещенные одинаковыми или разными 1 или 2 C₁₋₆алкилами. Более предпочтительные варианты осуществления включают водород, галоген, C₁₋₆алкил и амино, необязательно замещенные одинаковыми или разными 1 или 2 C₁₋₆алкилами. Дополнительные предпочтительные варианты осуществления включают водород, галоген и C₁₋₆алкил. Особенно предпочтительные варианты осуществления включают водород и C₁₋₆алкил. Особенно предпочтительные варианты осуществления включают водород, метил и метоксиметил. Наиболее предпочтительные варианты осуществления включают водород.

Предпочтительный вариант осуществления Q включает (2a), (2c), (2d), (2e) и (2f). Более предпочтительный вариант осуществления включает (2a), (2d) и (2e). Особенно предпочтительный вариант осуществления включает (2a).

Предпочтительные варианты осуществления R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} включают, каждый независимо, водород, галоген, циано, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси и амино, необязательно замещенные одинаковыми или разными 1 или 2 C₁₋₆алкилом. Более предпочтительные варианты осуществления включают водород, галоген, циано, C₁₋₆алкил и C₁₋₆алкокси. Дополнительные предпочтительные варианты осуществления включают водород, атом фтора и атом хлора. Особенно предпочтительные варианты осуществления включают атом водорода и фтора.

Предпочтительный вариант осуществления R⁶ включает водород, C₁₋₆алкил и C₃₋₈циклоалкил. Более предпочтительный вариант осуществления включает водород и C₁₋₆алкил. Еще один предпочтительный вариант осуществления включает водород и C₁₋₃алкил. Особенно предпочтительный вариант осуществления включает водород.

Один вариант осуществления соединения формулы (1) включает следующий вариант осуществления (A):

(A) соединение или его фармацевтически приемлемая соль; где

Z представляет собой атом азота или -CR^A-;

Y представляет собой карбонил или сульфонил;

m равно 1 или 2;

n равно 0, 1, 2 или 3;

при условии, что, когда Y представляет собой сульфонил, n не равно 0;

R^A представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

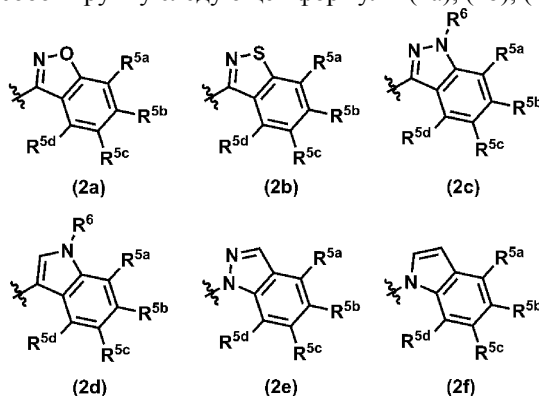
R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{2c} или каждый из R^{2d} независимо представляет собой, когда R^{2c} или R^{2d} присутствуют во множестве, водород или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{4c} или каждый из R^{4d} независимо представляет собой, когда R^{4c} или R^{4d} присутствуют во множестве, водород, галоген, C_{1-6} алкил (где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилового эфира и amino, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами (где алкил может быть необязательно замещен оксо)), C_{2-6} алкинила или amino (где amino может быть необязательно замещен одинаковыми или разными C_{1-6} алкилами); при условии, что, когда любые два из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляют собой указанный выше C_{1-6} алкил, они могут быть объединены вместе с атомом углерода или атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членного насыщенного карбоцикла или 4-6-членного насыщенного гетероцикла, где, когда C_{1-6} алкильные группы имеют заместитель, этот заместитель может быть включен в качестве члена кольца карбоцикла или гетероцикла;

при условии, что, когда Y представляет собой сульфонил и n равно 1, либо R^{4c} , либо R^{4d} представляет собой водород; и когда Y представляет собой сульфонил и n равно 2 или 3, либо R^{4c} , либо R^{4d} , который связывается с атомом углерода, соседним с Y , представляет собой водород; и

кольцо Q представляет собой группу следующей формулы (2a), (2b), (2c), (2d), (2e) или (2f)



где R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} каждый независимо представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил; и R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

Другой вариант осуществления соединения формулы (1) включает следующий вариант осуществления (B):

(B) соединение или его фармацевтически приемлемая соль; где

Z представляет собой атом азота или $-CR^A-$;

Y представляет собой карбонил;

m равно 1 или 2;

n равно 0, 1, 2 или 3;

R^A представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

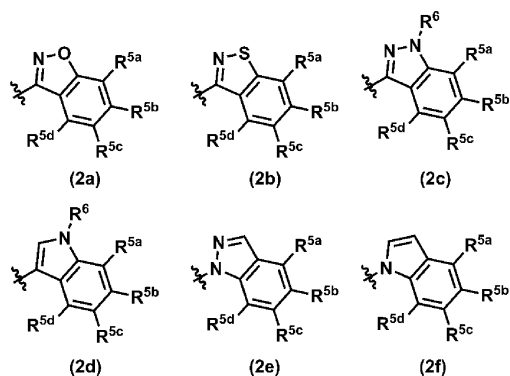
R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{2c} или каждый из R^{2d} независимо представляет собой, когда R^{2c} или R^{2d} присутствуют во множестве, водород или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{4c} или каждый из R^{4d} независимо представляет собой, когда R^{4c} или R^{4d} присутствуют во множестве, водород, галоген, C_{1-6} алкил (где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилового эфира и amino, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами (где алкил может быть необязательно замещен оксо)), C_{2-6} алкинила или amino (где amino может быть необязательно замещен одинаковыми или разными C_{1-6} алкилами); при условии, что, когда любые два из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляют собой указанный выше C_{1-6} алкил, они могут быть объединены вместе с атомом углерода или атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членного насыщенного карбоцикла или 4-6-членного насыщенного гетероцикла, где, когда C_{1-6} алкильные группы имеют заместитель, заместитель может быть включен в качестве члена кольца карбоцикла или гетероцикла;

кольцо Q представляет собой группу следующей формулы (2a), (2b), (2c), (2d), (2e) или (2f)



где R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} каждый независимо представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил; и R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

Другой вариант осуществления соединения формулы (1) включает следующий вариант осуществления (C):

(C) соединение или его фармацевтически приемлемая соль; где

Z представляет собой атом азота или $-CR^A-$;

Y представляет собой сульфонил;

m равно 1 или 2;

n равно 1, 2 или 3;

R^A представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

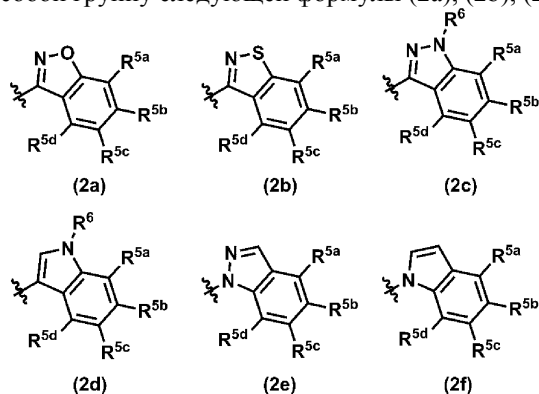
R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{2c} или каждый из R^{2d} независимо представляет собой, когда R^{2c} или R^{2d} присутствуют во множестве, водород или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{4c} или каждый из R^{4d} независимо представляет собой, когда R^{4c} или R^{4d} присутствуют во множестве, водород, галоген, C_{1-6} алкил (где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилового эфира и амино, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами (где алкил может быть необязательно замещен оксо)), C_{2-6} алкинила или амино (где амино может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами); при условии, что, когда любые два из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляют собой указанный выше C_{1-6} алкил, они могут быть объединены вместе с атомом углерода или атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членного насыщенного карбоцикла или 4-6-членного насыщенного гетероцикла, где, когда C_{1-6} алкильные группы имеют заместитель, этот заместитель может быть включен в качестве члена кольца карбоцикла или гетероцикла;

при условии, что, когда n равно 1, либо R^{4c} , либо R^{4d} представляет собой водород; и когда n равно 2 или 3, либо R^{4c} , либо R^{4d} , который связывается с атомом углерода, соседним с Y, представляет собой водород; и

кольцо Q представляет собой группу следующей формулы (2a), (2b), (2c), (2d), (2e) или (2f)



где R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} каждый независимо представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил; и R^6 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

Другой вариант осуществления соединения формулы (1) включает следующий вариант осуществления (D):

(D) соединение или его фармацевтически приемлемая соль; где

Z представляет собой $-CR^A-$;

Y представляет собой карбонил;

m равно 1;

n равно 0 или 1;
 R^A представляет собой водород;
 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляют собой водород;
 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой водород;
 R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;
 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{4c} или каждый из R^{4d} независимо представляет собой, когда R^{4c} или R^{4d} присутствуют во множестве, водород, галоген, C_{1-6} алкил (где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилового эфира и аминок, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами (где алкил может быть необязательно замещен оксо)), C_{2-6} алкинила или аминок (где аминок может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами); при условии, что, когда любые два из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляют собой указанный выше C_{1-6} алкил, они могут быть объединены вместе с атомом углерода или атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членного насыщенного карбоцикла или 4-6-членного насыщенного гетероцикла, где, когда C_{1-6} алкильные группы имеют заместитель, заместитель может быть включен в качестве члена кольца карбоцикла или гетероцикла; и кольцо Q является группой формулы (2a).

Другой вариант осуществления соединения формулы (1) включает следующий вариант осуществления (E):

(E) соединение или его фармацевтически приемлемая соль; где
 Z представляет собой $-CR^A-$;
 Y представляет собой карбонил;
 m равно 1;
 n равно 0 или 1;
 R^A представляет собой водород;
 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} каждый независимо представляет собой водород;
 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} каждый независимо представляет собой водород;
 R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;
 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{4c} или каждый из R^{4d} независимо представляет собой, когда R^{4c} или R^{4d} присутствуют во множестве, водород, галоген, C_{1-6} алкил (где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилового эфира и аминок, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами (где алкил может быть необязательно замещен оксо)), C_{2-6} алкинила или аминок (где аминок может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами); при условии, что, когда любые два из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляют собой указанный выше C_{1-6} алкил, они могут быть объединены вместе с атомом углерода или атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членного насыщенного карбоцикла или 4-6-членного насыщенного гетероцикла, где, когда C_{1-6} алкильные группы имеют заместитель, заместитель может быть включен в качестве члена кольца карбоцикла или гетероцикла; и кольцо Q представляет собой группу формулы (2d).

Другой вариант осуществления соединения формулы (1) включает следующий вариант осуществления (F):

(F) соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $-CR^A-$;
 Y представляет собой карбонил;
 m равно 1;
 n равно 0 или 1;
 R^A представляет собой водород;
 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляют собой водород;
 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой водород;
 R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;
 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{4c} или каждый из R^{4d} независимо представляет собой, когда R^{4c} или R^{4d} присутствуют во множестве, водород, галоген, C_{1-6} алкил (где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилового эфира и аминок, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами (где алкил может быть необязательно замещен оксо)), C_{2-6} алкинила или аминок (где аминок может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами); при условии, что, когда любые два из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляют собой указанный выше C_{1-6} алкил, они могут быть объединены вместе с атомом углерода или атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 3-6-чле иного насыщенного карбоцикла или 4-6-членного насыщенного гетероцикла, где, когда C_{1-6} алкильные группы имеют заместитель, заместитель может быть включен в качестве члена кольца карбоцикла или гетероцикла; и кольцо Q представляет собой группу формулы (2e).

Другой вариант осуществления соединения формулы (1) включает следующий вариант осуществления (G):

(G) соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $-CR^A-$;

Y представляет собой сульфонил;

m равно 1;

n равно 1;

R^A представляет собой водород;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляют собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой водород;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{4c} или каждый из R^{4d} независимо представляет собой, когда R^{4c} или R^{4d} присутствуют во множестве, водород, галоген, C_{1-6} алкил (где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилового эфира и amino, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами (где алкил может быть необязательно замещен оксо)), C_{2-6} алкинила или amino (где amino может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами); при условии, что, когда любые два из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляют собой указанный выше C_{1-6} алкил, они могут быть объединены вместе с атомом углерода или атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членного насыщенного карбоцикла или 4-6-членного насыщенного гетероцикла, где, когда C_{1-6} алкильные группы имеют заместитель, заместитель может быть включен в качестве члена кольца карбоцикла или гетероцикла; и при условии, что либо R^{4c} , либо R^{4d} представляет собой водород; и кольцо Q является группой формулы (2a).

Другой вариант осуществления соединения формулы (1) включает следующий вариант осуществления (H):

(H) соединение или его фармацевтически приемлемая соль; где

Z представляет собой $-CR^A-$;

Y представляет собой сульфонил;

m равно 1;

n равно 1;

R^A представляет собой водород;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляют собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой водород;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{4c} или каждый из R^{4d} независимо представляет собой, когда R^{4c} или R^{4d} присутствуют во множестве, водород, галоген, C_{1-6} алкил (где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилового эфира и amino, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами (где алкил может быть необязательно замещен оксо)), C_{2-6} алкинила или amino (где amino может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1 или 2 C_{1-6} алкилами); при условии, что, когда любые два из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляют собой указанный выше C_{1-6} алкил, они могут быть объединены вместе с атомом углерода или атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членного насыщенного карбоцикла или 4-6-членного насыщенного гетероцикла, где, когда C_{1-6} алкильные группы имеют заместитель, заместитель может быть включен в качестве члена кольца карбоцикла или гетероцикла; и при условии, что либо R^{4c} , либо R^{4d} представляет собой водород; и кольцо Q представляет собой группу формулы (2e).

Соединение формулы (1) может иметь, по меньшей мере, один асимметрический атом углерода. Таким образом, настоящее соединение включает рацематы соединения формулы (1), а также оптически активные изомеры соединения формулы (1). Когда соединение формулы (1) имеет два или несколько асимметричных атома углерода, оно может иметь стереоизомерию. Таким образом, настоящее соединение включает стереоизомеры соединения формулы (1) и их смеси.

Кроме того, дейтерированные соединения, в которых любой один, два или несколько 1H в соединении формулы (1) заменены на $^2H(D)$, включаются в соединение формулы (1).

Соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемая соль может существовать в форме гидрата и/или сольвата, и гидрат и сольват, такой как сольват этанола, включены в настоящее соединение. Кроме того, настоящее соединение также включает их в кристаллических формах всех вариантов осуществления.

Когда соединение формулы (1) имеет кислотную группу, его фармацевтически приемлемая соль включает, например, соль щелочного металла, такую как соль натрия и соль калия; соль щелочноземельного металла, такую как соль кальция и соль магния; неорганическую соль металла, такую как соль цинка; и соль органического основания, такую как триэтиламин, триэтаноламин, тригидроксиметиламино-

метан и аминокислота.

Когда соединение формулы (1) имеет основную группу, его фармацевтически приемлемая соль включает, например, соль неорганической кислоты, такую как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и нитрат; соль органической кислоты, такую как ацетат, пропионат, сукцинат, лактат, малат, тартрат, цитрат, малеат, фумарат, метансульфонат, *p*-толуолсульфонат, бензолсульфонат, аскорбат и оротат.

Далее способы получения настоящего соединения поясняются вместе с примерами, но настоящее изобретение ими не ограничивается.

Процесс получения.

Настоящее соединение может быть получено с помощью любого из способов получения, упомянутых ниже, и способов, объединенных с известными способами.

Каждое соединение, показанное на следующих схемах, также может быть в форме соли, и такая соль может включать, например, соответствующую соль, примером которой является соль соединения формулы (1). Реакции, упомянутые ниже, являются просто примерами, и, таким образом, настоящее соединение может быть необязательно получено другими способами, исходя из знаний специалиста в области органического синтеза.

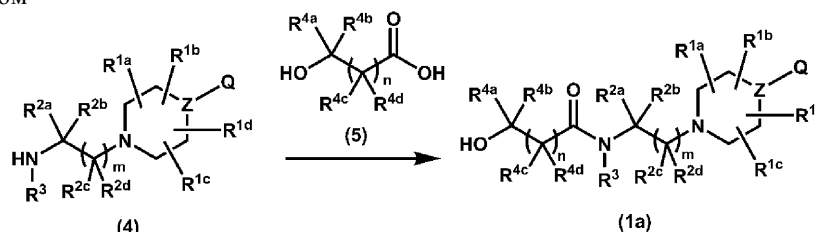
Если существует функциональная группа, которую необходимо защитить в процессах получения, упомянутых ниже, функциональная группа может быть защищена соответствующим образом, и затем защита может быть снята после завершения реакции или последовательностей реакций для получения желаемого соединения, даже если использование любой защитной группы конкретно не указано.

Используемая в настоящем документе защитная группа включает, например, общие защитные группы, описанные в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999). Более подробно, защитная группа для аминогруппы включает, например, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетил и бензил. Защитная группа для гидроксильной группы включает, например, триалкилсилил, ацетил и бензил.

Защита и снятие защиты могут быть осуществлены обычными средствами органической синтетической химии (например, способами, описанными в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)), или аналогичными им средствами.

Способ получения 1.

Соединение формулы (1a), среди соединений формулы (1), может быть получено, например, следующим способом



где Z, m, n, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d} и кольцо Q такие, как определены в пункте [1] выше.

Соединение (1a) получают взаимодействием соединения (4) и карбоновой кислоты формулы (5) в подходящем инертном растворителе в присутствии подходящего конденсирующего агента. Реакцию можно проводить в присутствии подходящего основания. Температура реакции обычно находится в диапазоне примерно от -20°C до температуры кипения растворителя, используемого здесь. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемого здесь конденсирующего агента, исходных материалов и используемого здесь растворителя, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Примеры конденсирующих агентов, используемых здесь, включают дициклогексилкарбодиимид (DCC), диизопропилкарбодиимид (DIPC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (WSC), гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-трис(диметиламино)фосфония (BOP), дифенилфосфониламид (DPPA), N, N-карбонилдимидазол (CDI), гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуруния (HBTU) и гексафторфосфат O-(7-забензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (HATU).

При необходимости могут быть добавлены добавки, такие как N-гидроксисукцинимид (HOSu), 1-гидроксибензотриазол (HOBT), 3-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидро-1,2,3-бензотриазин (HOObt).

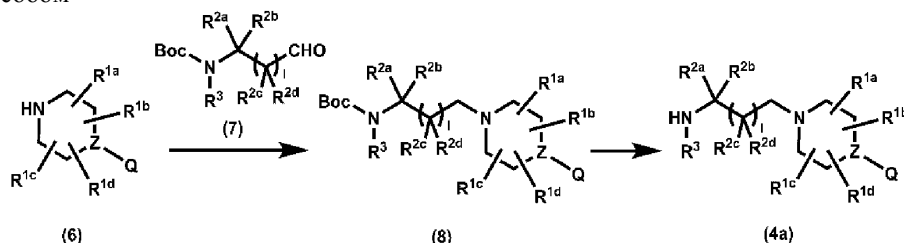
Примеры используемых здесь оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры используемых здесь инертных растворителей включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные

растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) и 1,4-диоксан; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; основные растворители, такие как пиридин; и смеси растворителей.

Способ получения 2.

Среди соединений формулы (4), соединение формулы (4a) может быть получено, например, следующим способом



На схеме, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R³ и кольцо Q такие, как определены в пункте [1] выше; и l равно 0, 1, 2 или 3.

Соединение (8) может быть получено реакцией соединения (6) и альдегида формулы (7) при восстановительном аминировании с подходящим восстанавливающим агентом в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно проводить в присутствии подходящего основания или кислоты, если это необходимо. Температура реакции обычно находится в диапазоне примерно от -20°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемый здесь восстанавливающий агент, исходные материалы и используемый здесь растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Примеры восстанавливающих агентов, используемых здесь, включают комплексные гидридные соединения, такие как триацетоксиборгидрид натрия, алюмогидрид лития, боргидрид натрия и цианоборгидрид натрия; и комплексы борана, такие как комплекс боран-диметилсульфид и комплекс боран-тетрагидрофуран.

Примеры используемых здесь оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры используемых здесь кислот включают органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота и метансульфонокислота; и неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота и серная кислота.

Примеры используемых здесь инертных растворителей включают воду; ацетонитрил; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как диметилформамид и N-метил-2-пирролидинон; и смеси растворителей.

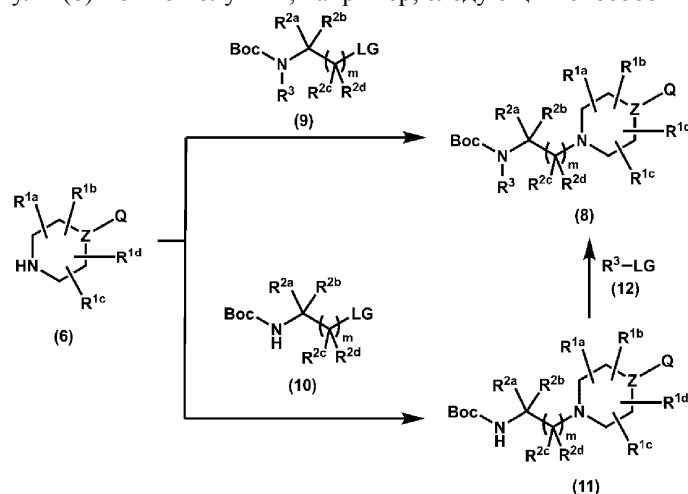
Соединение (4a) можно получить обработкой соединения (8) подходящей кислотой в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно находится в диапазоне от -20°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемая здесь кислота, исходные материалы и используемый здесь растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Примеры используемых здесь кислот включают органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота; и неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота и серная кислота.

Примеры используемых здесь инертных растворителей включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; низшие спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; и апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси растворителей.

Способ получения 3.

Соединение формулы (8) можно получить, например, следующим способом



На схеме, Z, m, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R³ и кольцо Q такие, как определены в пункте [1] выше; LG представляет собой уходящую группу, такую как йод, бром, хлор, замещенный сульфонил (например, метансульфонил и п-толуолсульфонил).

Соединение (8) может быть получено реакцией соединения (6) с алкилирующим агентом формулы (9) в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно проводить в присутствии подходящего основания, если это необходимо, а также в присутствии подходящего межфазного катализатора. Температура реакции обычно находится в диапазоне примерно от -20°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемое здесь основание, исходные материалы и используемый здесь растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Примеры используемых здесь оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры межфазных катализаторов, используемых здесь, включают гидросульфат тетрабутиламония.

Примеры используемых здесь инертных растворителей включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) и 1,4-диоксан; низшие спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смесь растворителей.

Соединение (11) может быть получено реакцией соединения (6) с алкилирующим агентом формулы (10) в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно проводить в присутствии подходящего основания, если это необходимо, а также в присутствии подходящего межфазного катализатора. Температура реакции обычно находится в диапазоне примерно от -20°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемое здесь основание, исходные материалы и используемый здесь растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Примеры используемых здесь оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры межфазных катализаторов, используемых здесь, включают гидросульфат тетрабутиламония.

Примеры используемых здесь инертных растворителей включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) и 1,4-диоксан; низшие спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси растворителей.

Соединение (8) может быть получено реакцией соединения (11) с алкилирующим агентом формулы (12) в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно проводить в присутствии подходящего основания, если это необходимо, и дополнительно в присутствии подходящего межфазного катализатора. Температура реакции обычно находится в диапазоне примерно от -20°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемое здесь основание, исходные материалы и используемый здесь растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

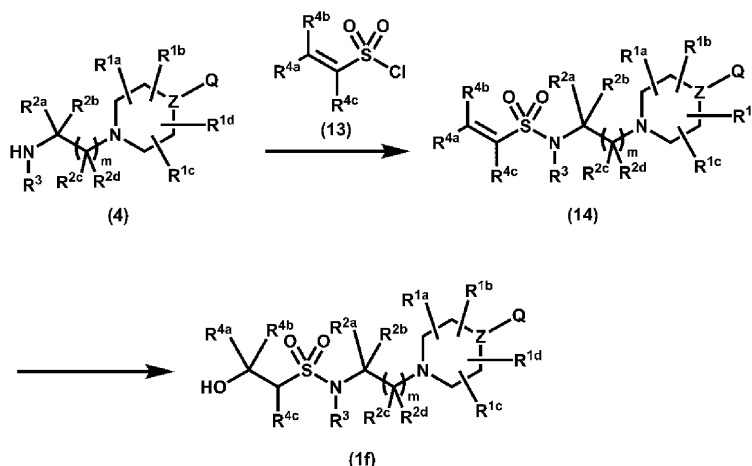
Примеры используемых здесь оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры межфазных катализаторов, используемых в настоящем документе, включают гидросульфат тетрабутиламмония.

Примеры используемых здесь инертных растворителей включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) и 1,4-диоксан; низшие спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси растворителей.

Способ получения 4.

Среди соединений формулы (1) соединение формулы (1f) может быть получено, например, следующим способом



На схеме Z, m, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} и кольцо Q такие, как определены в указанном выше пункте [1].

Соединение (14) может быть получено реакцией соединения (4) и сульфонила хлорида формулы (13) в присутствии подходящего инертного растворителя. Реакцию можно проводить в присутствии подходящего основания. Температура реакции обычно находится в диапазоне примерно от -20°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемые здесь исходные материалы и растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Примеры используемых здесь оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры используемых здесь инертных растворителей включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) и 1,4-диоксан; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; основные растворители, такие как пиридин; и смеси растворителей.

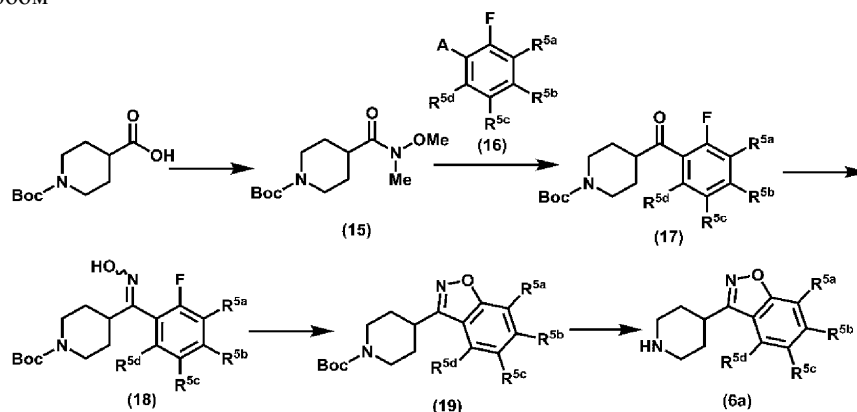
Соединение (1f) может быть получено реакцией соединения (14) с гидроксидом, таким как гидроксид тетрабутиламмония и гидроксид натрия, в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно находится в диапазоне примерно от -20°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемые

здесь исходные материалы и используемый здесь растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Примеры используемых здесь инертных растворителей включают ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) и 1,4-диоксан; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси растворителей.

Способ получения 5.

Среди соединений формулы (6), соединение формулы (6a) может быть получено, например, следующим способом



На схеме R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} имеют значения, определенные в пункте [1] выше; и А представляет собой йод, бром или хлор.

Соединение (15) может быть получено реакцией 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты с N, O-диметилгидроксиламином или его гидрохлоридом в присутствии подходящего конденсирующего агента в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно проводить в присутствии подходящего основания. Температура реакции обычно находится в диапазоне примерно от -20°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемый здесь конденсирующий агент, исходные материалы и используемый здесь растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Соединение (15) также может быть получено реакцией N, O-диметилгидроксиламина или его соли с галогенангидридом или ангидридом кислоты, полученным из 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, в присутствии подходящего основания, в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно находится в диапазоне примерно от -20°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемый здесь конденсирующий агент, исходные материалы и используемый здесь растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Примеры конденсирующих агентов, используемых здесь, включают дициклогексилкарбодимид (DCC), диизопропилкарбодимид (DIPC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (WSC), гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-трис(диметиламино)фосфония (BOP), дифенилфосфониламид (DPPA), N, N-карбонилдиимидазол (CDI) и гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-N,N',N',N'-тетраметилуруния (HBTU). Реакцию можно проводить с добавлением таких добавок, как N-гидроксисукцинимид (HOSu), 1-гидроксисбензотриазол (HOBT) и 3-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидро-1,2,3-бензотриазин (HOObt), при необходимости.

Примеры используемых здесь оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры используемых здесь инертных растворителей включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) и 1,4-диоксан; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; основные растворители, такие как пиридин; и смесь растворителей.

Соединение (17) может быть получено реакцией соединения (15) с литированным соединением, которое получают обработкой соединения (16) литийорганическим соединением, таким как n-бутиллитий, в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно находится в диапазоне примерно от -78°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемый здесь реагент, исходные материалы и используемый здесь растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Примеры используемых здесь инертных растворителей включают ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) и 1,4-диоксан; и смеси растворителей.

Соединение (18) может быть получено реакцией соединения (17) с гидросиламином или его солью в присутствии подходящего основания, при необходимости. Температура реакции обычно находится в диапазоне примерно от -20°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемое здесь основание, исходные материалы и используемый здесь растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Примеры используемых здесь оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия; и ацетат натрия.

Примеры используемых здесь растворителей включают ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) и 1,4-диоксан; низшие спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как диметилформамид и N-метил-2-пирролидинон; вода; и смеси растворителей.

Соединение (19) можно получить обработкой соединения (18) подходящим основанием в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно находится в диапазоне примерно от -20°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемое здесь основание, исходные материалы и используемый здесь растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Примеры используемых здесь оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры используемых здесь инертных растворителей включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) и 1,4-диоксан; низшие спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси растворителей.

Соединение (6a) можно получить обработкой соединения (19) подходящей кислотой в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно находится в диапазоне от -20°C до температуры кипения используемого здесь растворителя. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, используемая здесь кислота, исходные материалы и используемый здесь растворитель, и обычно составляет от 10 мин до 48 ч.

Примеры используемых здесь инертных растворителей включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; низшие спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси растворителей.

Примеры используемых здесь кислот включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота и серная кислота; и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота.

Настоящее соединение, которое имеет желаемую функциональную группу в желаемом положении, может быть получено подходящим комбинированием вышеуказанных способов получения. Выделение и очистку каждого промежуточного соединения или продукта в указанных выше способах получения можно проводить обычными способами органического синтеза, например, путем подходящего комбинирования фильтрации, экстракции, промывки, сушки, концентрирования, кристаллизации и различных видов хроматографии. Некоторые промежуточные продукты можно использовать на следующей стадии без очистки.

Некоторые исходные соединения или промежуточные соединения в описанных выше способах получения могут существовать в форме соли, такой как гидрхлорид, в зависимости от условий реакции, но их можно использовать в чистом виде или в свободной форме. Когда исходное соединение или промежуточное соединение получают в форме соли и его необходимо использовать или получить в свободной форме, его можно преобразовать в свободную форму путем растворения или суспендирования в подходящем растворителе и нейтрализации полученного раствора или суспензии с основанием, таким как водный раствор бикарбоната натрия.

Некоторые соединения формулы (1) или их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в виде изомеров, таких как таутомер (например, кето-енольная форма), региоизомер, геометрический

изомер и оптический изомер. Настоящее изобретение охватывает все возможные изомеры, включая указанные выше, и их смеси, которые имеют различные пропорции смеси.

Оптические изомеры могут быть разделены известным способом выделения, таким как способ с оптически активной колонкой и фракционной кристаллизацией на подходящей стадии в вышеупомянутых процессах получения. Кроме того, в качестве исходных материалов можно также использовать оптически активный исходный материал.

Чтобы получить соединение формулы (1) в виде его соли, когда продукт представляет собой соль соединения формулы (1), продукт должен быть подвергнут непосредственной очистке; или когда продукт находится в свободной форме соединения формулы (1), продукт следует растворить или суспендировать в соответствующем растворителе, и затем к нему следует добавить кислоту или основание для образования его соли.

Соединение по настоящему изобретению обладает антагонистической активностью в отношении рецептора 5-HT_{2A} и антагонистической активностью в отношении рецептора 5-HT₇ и имеет механизм, отличный от других существующих лекарственных средств для лечения психиатрических заболеваний. Настоящее соединение может обеспечить новый вариант лечения различных психиатрических заболеваний. В частности, настоящее соединение полезно для лечения психиатрических заболеваний. Настоящее соединение также полезно для лечения заболеваний центральной нервной системы.

К психиатрическим заболеваниям или заболеваниям центральной нервной системы, которые, как ожидается, будут эффективно излечиваться, относятся, например, F00-F09: органические, в том числе симптоматические, психические нарушения, F10-F19: психические и поведенческие нарушения, вызванные употреблением психоактивных веществ, F20-F29: шизофрения, шизотипические расстройства и бредовые расстройства, F30-F39: расстройства настроения [аффективные], F40-F48: невротические расстройства, расстройства, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства, F51: неорганические расстройства сна, F52: сексуальная дисфункция, не вызванная органическим нарушением или заболеванием, F84: общее расстройство развития, F90-F98: поведенческие и эмоциональные нарушения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте, G20-G26: экстрапирамидные и двигательные нарушения, G30-G32: другие дегенеративные заболевания нервной системы и G47: расстройства сна в Международной классификации болезней, 10-е издание (МКБ-10).

F00-F09: Органические, в том числе симптоматические, психические нарушения включают, например, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию при болезни Паркинсона, психические нарушения, обусловленные другими заболеваниями, такими как поражение головного мозга, и другие психические нарушения, обусловленные дисфункцией головного мозга и физическими заболеваниями.

F10-F19: психические и поведенческие нарушения, связанные с употреблением психоактивных веществ, включают белую горячку, психотическое расстройство и амнестический синдром, вызванные употреблением различных веществ.

F20-F29: шизофрения, шизотипические расстройства и бредовые расстройства включают параноидную шизофрению, простую шизофрению и бредовые расстройства.

F30-F39: расстройства настроения [аффективные] включают маниакальный эпизод, биполярное аффективное расстройство и депрессивный эпизод.

F40-F48: невротические расстройства, расстройства, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства включают фобические тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство и соматоформные расстройства.

F51: неорганические расстройства сна включают неорганическую бессонницу, лунатизм и ночные кошмары.

F52: сексуальная дисфункция, не вызванная органическим нарушением или заболеванием, включает отсутствие или потерю полового влечения и неуточненную сексуальную дисфункцию.

F84: общие расстройства развития включают, например, аутизм и гиперактивное расстройство, связанное с умственной отсталостью и стереотипными движениями.

F90-F98. гиперкинетические расстройства и поведенческие и эмоциональные нарушения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте, включают гиперкинетические расстройства, нарушения поведения и смешанные нарушения поведения и эмоций.

G20-G26. экстрапирамидные и двигательные нарушения включают болезнь Паркинсона и вторичный паркинсонизм.

G30-G32: другие дегенеративные заболевания нервной системы включают болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию, лобно-височную долевую дегенерацию, деменцию с тельцами Леви и сенильную дегенерацию головного мозга.

G47: нарушения сна включают нарушения засыпания и поддержания сна [бессонницу], нарушения графика сна-бодрствования, нарколепсию и катаплексию.

Настоящее соединение полезно для лечения или профилактики рецидива различных симптомов, связанных с этими заболеваниями, таких как психопатические симптомы, нарушения сна, симптомы депрессии, симптомы тревоги и когнитивная дисфункция.

Известно, что серотонин (5-гидрокситриптамин: 5-НТ), один из основных нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, участвует в различных функциях мозга, таких как эмоциональная реакция и когнитивная функция. Рецептор 5-НТ_{2А}, один из подтипов рецептора 5-НТ, в высокой степени экспрессируется, например, в коре головного мозга, гиппокампе и ядре шва. Также известно, что 5-НТ_{2А}, который экспрессируется в префронтальной коре, положительно регулирует дофаминовый нервный путь в вентральной области покрышки (не патентная литература 2). То есть считается, что ингибирование рецептора 5-НТ_{2А} в префронтальной коре приводит к ингибирующему эффекту психотических симптомов.

5-НТ₇ широко экспрессируется, например, в гипоталамусе, таламусе, гиппокампе и ядре шва и участвует в регуляции циркадного ритма у млекопитающих (не патентная литература 9). Известно, что нарушение циркадного ритма связано с различными расстройствами ЦНС, особенно с депрессией, сезонным аффективным расстройством, нарушением сна, синдромом сменной работы и синдромом смены чых поясов. Лекарственные средства, обладающие антагонистической активностью в отношении рецептора 5-НТ₇, включают Луразидон, который используется в качестве лекарственного средства для лечения шизофрении и биполярного расстройства, и Вортиоксетин, который используется для лечения большой депрессии. Однако не существует лекарственного средства, обладающего селективной антагонистической активностью в отношении рецептора 5-НТ₇.

Также известно, что в некоторых животных моделях, антагонизм к рецептору 5-НТ₇ приводит к антидепрессивному и анксиолитическому действию, и действию улучшения когнитивной функции (не патентная литература 6, не патентная литература 7).

На основании приведенных выше фармакологических знаний ожидается, что ингибирование рецептора 5-НТ_{2А} наряду с ингибированием рецептора 5-НТ₇ будет полезным при различных нервно-психиатрических заболеваниях, таких как депрессия, нарушение сна и психотический симптом. Нет сообщений о лекарственном средстве, обладающем селективной и мощной антагонистической активностью как в отношении рецептора 5-НТ_{2А}, так и в отношении рецептора 5-НТ₇.

Соединение по настоящему изобретению обладает сильной аффинностью связывания с рецептором 5-НТ_{2А} и рецептором 5-НТ₇ (тест 1) и проявляет антагонистическую активность как в отношении рецептора 5-НТ_{2А}, так и в отношении рецептора 5-НТ₇. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, настоящее соединение может оказывать фармакологический эффект, основанный на антагонистической способности рецептора 5-НТ_{2А} и рецептора 5-НТ₇ при концентрации в крови, которая не вызывает побочных эффектов, таких как экстрапирамидный симптом и гиперпролактинемия из-за активности антагониста D₂, поскольку аффинность связывания настоящего соединения с рецептором 5-НТ_{2А} и рецептором 5-НТ₇ в 100 раз выше, чем с рецептором D₂.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, ожидается, что настоящее соединение будет иметь небольшой эффект на сердечнососудистую систему, поскольку существует большая разница между ингибирующей концентрацией канала hERG, которая является экспресс-индикатором аритмии при удлиненном интервале QT, и экспресс-концентрацией ожидаемого фармакологического эффекта (тест 5).

Период полувыведения ("T_{1/2}") лекарственного средства является фактором, определяющим частоту введения для сохранения его эффекта. Считается, что многократные введения препарата с коротким периодом T_{1/2} в день могут привести к тому, что пациент забудет принять лекарственное средство или не закончит его прием, и может привести к затруднению приема подходящего лекарственного средства. Кроме того, если частота введения увеличивается, это может привести к увеличению частоты побочных эффектов или снижению переносимости в связи с введением высоких доз. С точки зрения, упомянутой выше, если обнаруживается лекарственное средство с длительным T_{1/2}, ожидается, что это лекарственное средство будет длительно действующим лекарственным средством с небольшой проблемой, упомянутой выше, что может привести к освобождению от ответственности пациентов, принимающих лекарственные средства.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего соединения, расчетный период полувыведения из организма человека ("T_{1/2}") настоящего соединения составляет 8 ч или более (тест 4). Таким образом, ожидается, что эффективность лекарственного средства может сохраняться в организме человека в течение длительного периода, может быть улучшена комплаентность пациентов, получающих лекарственное средство, и может проявляться высокая переносимость при введении.

Настоящее соединение можно вводить перорально или парентерально. В случае перорального введения, соединение можно вводить в обычно используемой дозированной форме. В случае парентерального введения соединение можно вводить, например, в форме для местного введения, в форме для инъекции, в форме для трансдермального введения и в форме для назального введения. Пероральная форма или форма для ректального введения включают, например, капсулу, таблетку, пилюлю, порошок, облатку, суппозиторий и жидкость. Форма для инъекций включает, например, асептический раствор и суспензию. Форма для местного введения включает, например, крем, мазь, лосьон и трансдермальный состав (например, обычный пластырь и матрицу).

Вышеупомянутые дозированные формы готовят с фармацевтически приемлемым эксципиентом и добавкой обычным способом. Фармацевтически приемлемый эксципиент и добавка включают носитель,

связующий агент, ароматизатор, буфер, загуститель, краситель, стабилизатор, эмульгатор, диспергатор, суспендирующий агент и консервант.

Фармацевтически приемлемый носитель включает, например, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, воск с низкой температурой плавления и масло какао. Капсульную форму можно приготовить путем заполнения капсулы соединением по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемым носителем. Настоящее соединение может быть помещено в капсулу с или без фармацевтически приемлемого эксципиента. Аналогичным образом можно приготовить и облатку.

Жидкая форма для инъекций включает раствор, суспензию и эмульсию, включая, например, водный раствор и водно-пропиленгликолевый раствор. Жидкая форма может содержать воду, и также может быть приготовлена в растворе полиэтиленгликоля и/или пропиленгликоля. Жидкая форма, подходящая для перорального введения, может быть приготовлена путем добавления соединения по настоящему изобретению в воду, а также добавления в нее красителя, ароматизатора, стабилизатора, подсластителя, солюбилизатора или загустителя, в зависимости от ситуации. Альтернативно, жидкая форма, подходящая для перорального введения, может быть приготовлена путем добавления соединения по настоящему изобретению и диспергатора в воду и придания жидкости липкости. Используемый в настоящем документе загуститель включает, например, фармацевтически приемлемую природную или синтетическую камедь, смолу, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу и известный суспендирующий агент.

Доза каждого соединения может зависеть от заболевания пациента, возраста, массы тела, пола, симптома и пути введения. В общем, настоящее соединение вводят взрослому (масса тела: 50 кг) от 0,1 до 1000 мг/день, предпочтительно, от 1 до 300 мг/день, один раз в день или в виде 2-3 разделенных доз в день. Или его можно вводить один раз в течение нескольких дней или нескольких недель.

Для усиления действия и/или уменьшения его побочного действия, настоящее соединение можно использовать в комбинации с другим лекарственным средством. Например, настоящее соединение можно использовать в комбинации с противотревожным лекарственным средством, таким как селективный ингибитор обратного захвата серотонина. В дальнейшем, лекарственное средство, с которым настоящее соединение может быть использовано в комбинации, сокращенно обозначается "сопутствующее лекарственное средство".

Примеры сопутствующего лекарственного средства, используемого в настоящем документе, включают лекарственное средство для лечения нарушения развития, такого как расстройство аутистического спектра и синдром дефицита внимания с гиперактивностью, антипсихотическое лекарственное средство и лекарственное средство от шизофрении, лекарственное средство для лечения биполярного расстройства, антидепрессант, противотревожное лекарственное средство, лекарственное средство для лечения обсессивно-компульсивного расстройства, лекарственное средство для лечения стрессового расстройства, такого как посттравматическое стрессовое расстройство, лекарственное средство для лечения расстройства настроения, лекарственное средство для лечения расстройства пищевого поведения, лекарственное средство для лечения расстройств сна, таких как бессонница, нарколепсия, синдром апноэ во сне и нарушение циркадного ритма, лекарственное средство для лечения сексуальной дисфункции, лекарственное средство для лечения наркотической зависимости, лекарственное средство для лечения слабоумия, такого как болезнь Альцгеймера, лекарственное средство для лечения поведенческих и психологических симптомов, связанных с деменцией, лекарственное средство, улучшающее метаболизм и кровообращение мозга, лекарственное средство для лечения двигательных нарушений, таких как болезнь Паркинсона, анальгетик, противоэпилептическое лекарственное средство, противосудорожное средство, лекарственное средство от мигрени, анестетик и стимулятор ЦНС.

Интервал введения между настоящим соединением и его сопутствующим лекарственным средством не ограничен; т.е. сопутствующее лекарственное средство может быть введено субъекту одновременно с данным соединением или с подходящим интервалом. Или настоящее соединение и его сопутствующее лекарственное средство могут быть составлены в комбинированное лекарственное средство, включающее их. Доза сопутствующего лекарственного средства может быть соответствующим образом определена на основе его клинической дозы. Соотношение комбинаций настоящего соединения и сопутствующего лекарственного средства может быть подходящим образом определено, принимая во внимание субъекта, подлежащего введению, пути введения, заболевания, патологии и их комбинаций. Например, когда пациентом является человек, сопутствующее лекарственное средство можно использовать в количестве от 0,01 до 100 частей по массе на одну часть по массе соединения по настоящему изобретению. С целью уменьшения побочных эффектов можно использовать комбинацию сопутствующих лекарственных средств, таких как противорвотные лекарственные средства, снотворные и противосудорожные средства.

Примеры

Далее настоящее изобретение поясняется более подробно со ссылками на эталонные примеры, примеры и тесты; однако объем настоящего изобретения ими не ограничивается. Названия соединений, используемые в эталонных примерах и примерах, не всегда основаны на номенклатурной системе IUPAC. Сокращения могут использоваться для краткости, и эти сокращения имеют те же значения, что и описанные выше.

Соединения идентифицируют с помощью спектроскопии поглощения протонного ядерного магнитного резонанса (^1H -ЯМР) или ЖХ-МС. Амино хроматографию в эталонных примерах и примерах проводят на амино колонке от Yamazen Corporation. ЖХ-МС проводят при различных условиях, показанных в следующей таблице. Время удерживания (ВУ) обозначает время, когда появляется пик масс-спектра при измерении ЖХ-МС.

Аппарат для анализа	Shimadzu LCMS-2020
Колонка	Phenomenex Kinetex 1,7 мкм C18 (50 мм × 2,10 мм)
Элюент	А: MeOH, В: 0,05% ТФК/Н ₂ O
Условия градиента	0,0 мин; А/В=30:70 от 0,0 до 1,90 мин; А/В=99:1 от 1,91 до 3,00 мин; А/В=30:70
Скорость потока	0,5 мл/мин
Длина волны (УФ)	220 нм
Температура колонки	40 °С

Измерение порошковой рентгеновской дифракции (порошковой XRD) проводят при различных условиях, показанных в следующей таблице.

Аппарат для анализа	Empyrian (Spectris Co., Ltd.)
Рентгеновские лучи	CuK α /45 кВ/40 мА
Щель расхождения	1/4°
Солнечная щель	0,04 рад
Антирассеивающая щель	5,5 мм
Размер шага	0,013°
Диапазон сканирования	от 4 до 40° (2 θ)
Суммарное время	100 секунд/шаг
Температура измерения	23°С (296 К)

Измерение дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) проводят при различных условиях, показанных в следующей таблице.

Аппарат для анализа	DSC2500 или DSCQ1000 (TA Instruments Inc.)
Диапазон температур измерения	от 10 до 250°С
Скорость нагрева	10°С/минуту
Контейнер	TzeroPan или Алюминиевый герметичный поддон (Pinhole)
Скорость потока атмосферного газа	Сухой азот: примерно 50 мл/мин.

В спецификации могут использоваться следующие сокращения.

В данных ЯМР эталонных примеров и примеров используются следующие сокращения.

Me: метил.

DMF: N, N-диметилформамид.

ТГФ: тетрагидрофуран.

трет-: третичный.

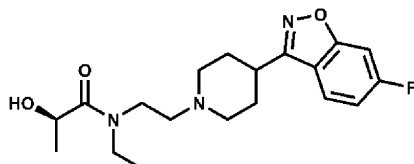
CDCl_3 : дейтерированный хлороформ.

DMSO-d_6 : дейтерированный диметилсульфоксид.

Спектры протонного ядерного магнитного резонанса измеряют с помощью спектрометра FT-NMR (300 МГц или 400 МГц, JEOL). Химические сдвиги показывают в значении δ (ч/млн). Знаки, используемые в ЯМР, имеют следующие значения; с - синглет, д - дублет, дд - двойной дублет, дт - двойной триплет, т - триплет, кв - квартет, м - мультиплет, ш - широкий, шс - широкий синглет, J - константа сочетания.

Пример 1.

(2R)-N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-гидроксипропанамид

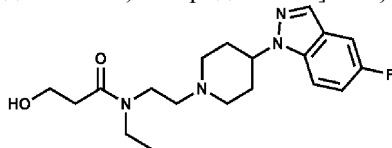


К раствору соединения эталонного примера 1 (20,0 мг) в N, N-диметилформамиде (0,5 мл) добавляют D-молочную кислоту (6,18 мг), триэтиламин (20,8 мг) и гексафторфосфат 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилизуория (33,8 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и к ней добавляют воду (4,0 мл). Смесь экстрагируют хлороформом (10 мл×2), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонка; полупрепаративная колонка C-18, условия разделения: ацетонитрил/трифторуксусная кислота:вода/трифторуксусная кислота) и обессоливают МР-карбонатной смолой с получением указанного в заголовке соединения (9,73 мг).

ЖХ-МС: ВУ=1,433 мин. ObsMS=364 [M+1].

Пример 2.

N-этил-N-{2-[4-(5-фтор-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил]этил}-3-гидроксипропанамид

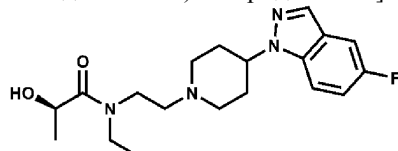


К суспензии соединения эталонного примера 2 (50,0 мг) в дихлорметане (1,0 мл) добавляют триэтиламин (0,077 мл), 30% водную 3-гидроксипропионовую кислоту (0,046 мл) и гексафторфосфат 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилизуория (67,9 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (43,2 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,89-7,86 (1H, м), 7,37-7,30 (1H, м), 7,29-7,24 (1H, м), 7,11-7,04 (1H, м), 4,44-4,27 (1H, м), 3,87-3,77 (2H, м), 3,72-3,57 (1H, м), 3,51-3,42 (1H, м), 3,42-3,27 (3H, м), 3,17-2,96 (2H, м), 2,59-2,47 (4H, м), 2,36-2,17 (4H, м), 2,05-1,89 (2H, м), 1,18-1,05 (3H, м).

Пример 3.

(2R)-N-этил-N-{2-[4-(5-фтор-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-гидроксипропанамид

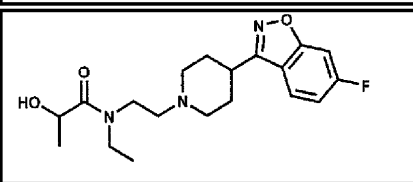
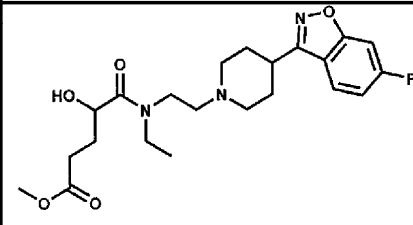
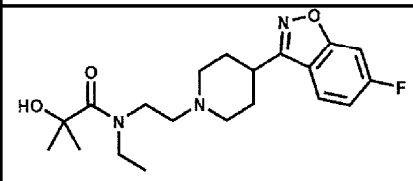
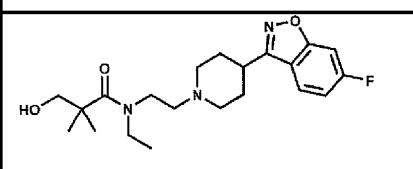
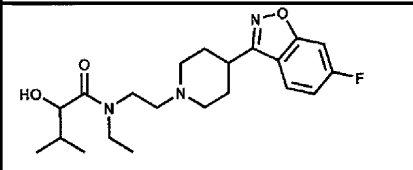
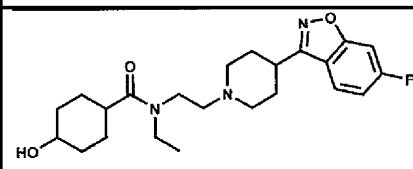
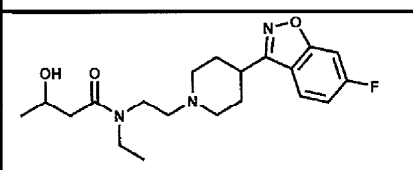
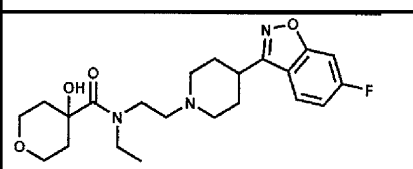


К суспензии соединения эталонного примера 2 (50,0 мг) в дихлорметане (1,0 мл) добавляют триэтиламин (0,077 мл), D-молочную кислоту (14,9 мг) и гексафторфосфат 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилизуория (67,9 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (13,9 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,93 (1H, с), 7,42-7,28 (2H, м), 7,18-7,08 (1H, м), 4,50-4,20 (2H, м), 3,80-3,62 (1H, м), 3,59-2,88 (4H, м), 2,68-2,53 (1H, м), 2,44-2,20 (3H, м), 2,11-1,94 (1H, м), 1,67-1,44 (5H, м), 1,37-1,10 (6H, м).

Примеры 4-15.

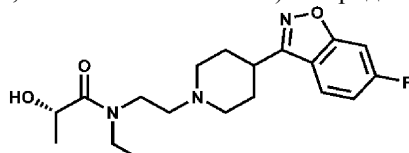
В соответствии со способом примера 3 соединения примеров 4-15 получают из соответствующих соединений эталонного примера.

Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
4		ЖХ-МС: ВУ=1,417 мин. ObsMS=364 [M+1]
5		ЖХ-МС: ВУ=1,517 мин. ObsMS=436 [M+1]
6		ЖХ-МС: ВУ=1,500 мин. ObsMS=378 [M+1]
7		ЖХ-МС: ВУ=1,517 мин. ObsMS=392 [M+1]
8		ЖХ-МС: ВУ=1,567 мин. ObsMS=392 [M+1]
9		ЖХ-МС: ВУ=1,258 мин. ObsMS=418 [M+1]
10		ЖХ-МС: ВУ=1,467 мин. ObsMS=378 [M+1]
11		ЖХ-МС: ВУ=1,483 мин. ObsMS=420 [M+1]

12		ЖХ-МС: ВУ=1,150 мин. ObsMS=350 [M+1]
13		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,58-7,53 (1H, м), 7,16-7,11 (1H, м), 4,48-4,32 (1H, м), 3,75-3,59 (1H, м), 3,56-2,80 (5H, м), 2,65-2,43 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,29-1,85 (5H, м), 1,57-1,44 (4H, м), 1,32-1,27 (3H, м), 1,22-1,06 (3H, м).
14		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,52-7,40 (1H, м), 7,37 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,27 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,47-4,26 (1H, м), 3,75-3,57 (1H, м), 3,56-2,88 (6H, м), 2,62-2,45 (2H, м), 2,40 (3H, с), 2,34-1,93 (5H, м), 1,57-1,40 (2H, м), 1,33-1,25 (3H, м), 1,21-1,07 (3H, м).
15		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,71-7,60 (1H, м), 7,57-7,54 (1H, м), 7,29-7,25 (1H, м), 4,58-4,28 (1H, м), 3,79-3,62 (1H, м), 3,58-2,87 (6H, м), 2,72-2,49 (2H, м), 2,40-1,93 (5H, м), 1,61-1,43 (2H, м), 1,37-1,29 (3H, м), 1,26-1,08 (3H, м).

Пример 16.

(2S)-N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-гидроксипропанамид

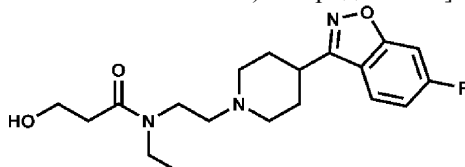


К суспензии соединения эталонного примера 1 (400 мг) в тетрагидрофуране (1,1 мл) добавляют триэтиламин (0,763 мл), L-молочную кислоту (0,098 мл) и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (0,501 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. К смеси добавляют метанол (6,0 мл), 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия (3,0 мл) и воду (1,0 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляют воду (30 мл) и смесь экстрагируют хлороформом (30 мл×2), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (279 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,72-7,56 (1H, м), 7,17 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 6,99 (1H, тд, J=8,8, 1,8 Гц), 4,48-4,32 (1H, м), 3,75-3,59 (1H, м), 3,52-2,86 (7H, м), 2,58-2,44 (2H, м), 2,32-2,11 (2H, м), 2,09-1,87 (4H, м), 1,32-1,25 (3H, м), 1,17 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,09 (1H, т, J=7,0 Гц).

Пример 17.

N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-3-гидроксипропанамид



К суспензии соединения эталонного примера 1 (3,97 г) в ацетонитриле (50 мл) добавляют триэтиламин (6,08 мл), 3-гидроксипропионовую кислоту (4,91 г) и гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия (6,22 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляют метанол (50 мл) и карбонат цезия (14,2 г). Смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч, затем фильтруют и концентрируют. К остатку добавляют хлороформ (50 мл) и отфильтровывают нерастворимые вещества. Элюент концентрируют. Концентрированный остаток очищают хроматографией на амино силикагеле (гексан/этилацетат и хлороформ/метанол) и дополнительно очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (2,97 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,93-7,84 (1H, м), 7,42-7,33 (1H, м), 7,20-7,12 (1H, м), 3,88-3,79 (2H, м), 3,62-3,37 (4H, м), 3,23-3,04 (4H, м), 2,69-2,54 (4H, м), 2,42-2,26 (2H, м), 2,15-1,95 (4H, м), 1,29-1,07 (3H, м).

Порошковая XRD D° , $2\theta \pm 0,2$.

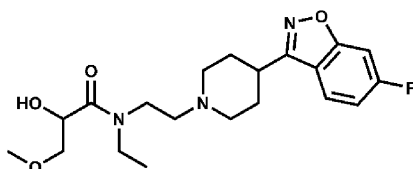
8,32, 9,72, 13,30, 13,62, 13,83, 14,24, 16,77, 17,81, 19,89, 19,95, 21,58, 22,02, 24,03, 26,77, 26,84 (среди них, 10 характеристическими пиками являются 8,32, 9,72, 13,83, 14,24, 16,77, 19,89, 19,95, 21,58, 22,02, 24,03 и более характеристическими 4 пиками являются 8,32, 9,72, 13,83, 16,77).

ДСК.

Энтальпия (нормализованная): 71,71 Дж/г Начало х: 67,55°C.

Пример 18.

N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-гидрокси-3-метоксипропанамид

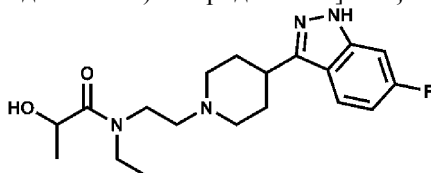


К суспензии соединения из эталонного примера 1 (70,0 мг) в тетрагидрофуране (1,9 мл) добавляют триэтиламин (0,134 мл), 2-гидрокси-3-метоксипропионовую кислоту (27,7 мг) и гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия (88,0 мг). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (51,7 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,78-7,62 (1H, м), 7,24-7,19 (1H, м), 7,03 (1H, тд, $J=8,9$, 2,2 Гц), 4,58-4,47 (1H, м), 3,82-2,89 (13H, м), 2,64-2,48 (2H, м), 2,39-1,96 (6H, м), 1,26-1,08 (3H, м).

Пример 19.

N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-гидроксипропанамид

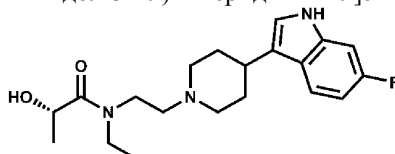


К раствору соединения эталонного примера 6 (400 мг) в N, N-диметилформамиде (4,0 мл) добавляют 0,577 мл диизопропилэтиламина, DL-молочную кислоту (0,082 мл) и гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия (628 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляют 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия (3,0 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляют воду (10 мл). Смесь экстрагируют хлороформом (5,0 мл×3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (217 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 10,01-9,79 (1H, м), 7,74-7,63 (1H, м), 7,06 (1H, дд, $J=9,1$, 1,8 Гц), 6,88 (1H, т, $J=7,9$ Гц), 4,52-4,37 (1H, м), 3,88-3,74 (2H, м), 3,74-3,59 (2H, м), 3,58-3,14 (3H, м), 3,11-2,93 (3H, м), 2,65-2,49 (2H, м), 2,36-1,95 (5H, м), 1,38-1,30 (3H, м), 1,26-1,10 (3H, м).

Пример 20.

(2S)-N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-гидроксипропанамид



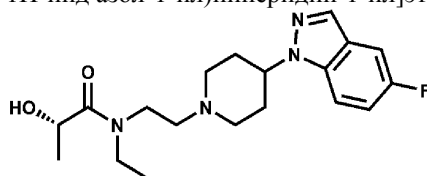
К суспензии соединения эталонного примера 7 (30,0 мг) в тетрагидрофуране (0,83 мл) добавляют триэтиламин (0,0575 мл), L-молочную кислоту (8,95 мг) и гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-

N,N,N',N'-тетраметилуруния (37,8 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляют метанол (0,8 мл) и водный раствор гидроксида натрия с концентрацией 2 моль/л (0,4 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют и к ней добавляют хлороформ (10 мл). Смесь сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (24,3 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,01 (1H, с), 7,45 (1H, дд, J=8,5, 5,5 Гц), 6,97 (1H, дд, J=9,8, 2,4 Гц), 6,87 (1H, дд, J=8,5, 5,5 Гц), 1H, с), 6,82-6,77 (1H, м), 4,47-4,32 (1H, м), 3,77-2,87 (6H, м), 2,79-2,68 (1H, м), 2,60-2,44 (2H, м), 2,30-2,13 (2H, м), 2,06-1,67 (4H, м), 1,33-1,25 (3H, м), 1,22-1,06 (3H, м).

Пример 21.

(2S)-N-этил-N-{2-[4-(5-фтор-1H-инд азол-1-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-гидроксипропанамид

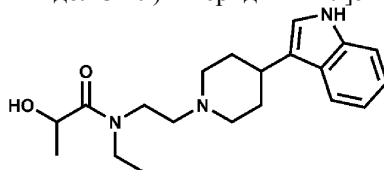


К суспензии соединения эталонного примера 2 (400 мг) в тетрагидрофуране (4,0 мл) добавляют триэтиламин (0,768 мл), L-молочную кислоту (161 мг) и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (786 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляют 15% водный раствор гидроксида натрия (4,0 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем туда добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту до тех пор, пока pH реакционной смеси не достигает 7, и смесь концентрируют. Концентрированный остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (269 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,88 (1H, с), 7,38-7,24 (2H, м), 7,12-7,04 (1H, м), 4,48-4,29 (2H, м), 3,77-3,56 (2H, м), 3,50-2,93 (5H, м), 2,72-2,48 (2H, м), 2,38-2,18 (3H, м), 2,12-1,88 (2H, м), 1,32-1,25 (3H, м), 1,23-1,06 (3H, м).

Пример 22.

N-этил-2-гидрокси-N-{2-[4-(1H-индол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}пропанамид

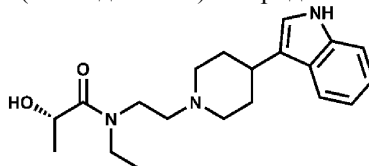


К суспензии соединения эталонного примера 8 (300 мг) в тетрагидрофуране (8,7 мл) добавляют триэтиламин (0,606 мл), DL-молочную кислоту (94,0 мг) и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (398 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и к ней добавляют метанол (6,0 мл) и водный раствор гидроксида натрия с концентрацией 2 моль/л (3,0 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрируют, и к остатку добавляют хлороформ (30 мл). Смесь сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (258 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,93-7,85 (1H, м), 7,57 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,29 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,12 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,03 (1H, т, J=7,0 Гц), 6,91 (1H, с), 4,47-4,33 (1H, м), 3,80-3,08 (4H, м), 3,05-2,87 (2H, м), 2,83-2,73 (1H, м), 2,59-2,43 (2H, м), 2,30-2,13 (2H, м), 2,06-1,93 (2H, м), 1,83-1,66 (2H, м), 1,29 (3H, т, J=6,4 Гц), 1,21-1,06 (3H, м).

Пример 23.

(2S)-N-этил-2-гидрокси-N-{2-[4-(1H-индол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}пропанамид



К суспензии соединения эталонного примера 8 (300 мг) в тетрагидрофуране (8,7 мл) добавляют триэтиламин (0,606 мл), L-молочную кислоту (94,0 мг) и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (398 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и к ней добавляют метанол (6,0 мл) и водный раствор гидроксида натрия с концентрацией 2 моль/л (3,0 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрируют и к остатку добавляют хлороформ (30 мл). Смесь сушат над безводным сульфатом натрия, фильт-

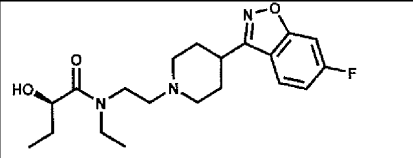
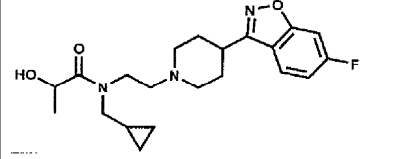
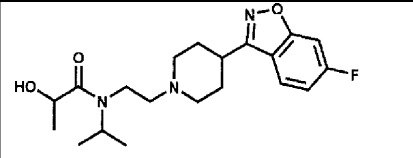
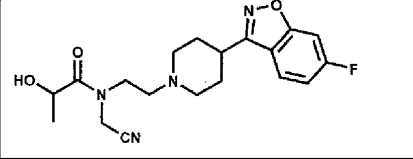
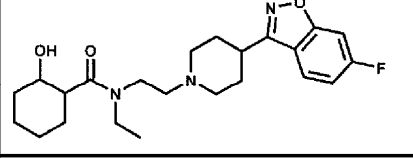
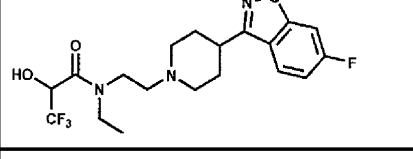
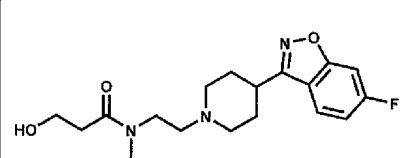
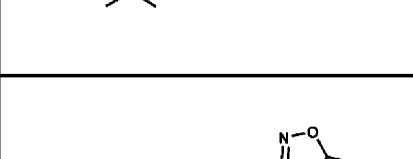
руют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (258 мг).

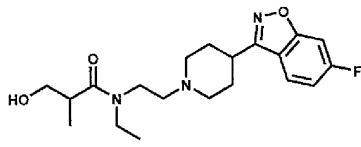
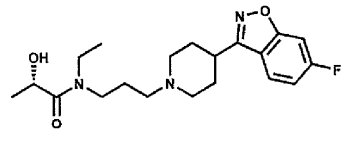
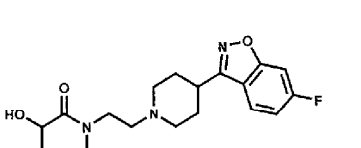
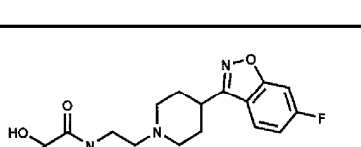
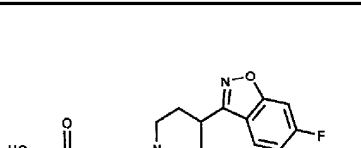
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,06-7,92 (1H, м), 7,61 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,35 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,17 (1H, т, $J=7,3$ Гц), 7,08 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 6,99-6,94 (1H, м), 4,51-4,36 (1H, м), 3,82-1,74 (16H, м), 1,34 (3H, т, $J=6,1$ Гц), 1,26-1,11 (3H, м).

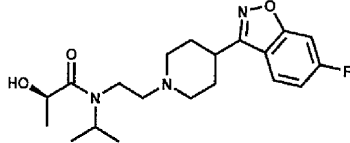
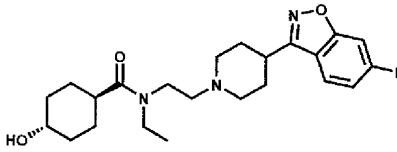
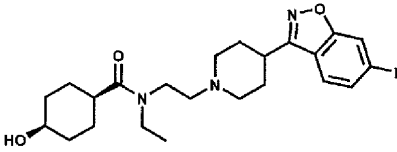
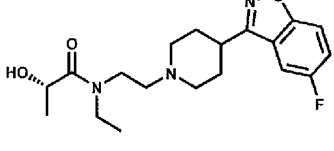
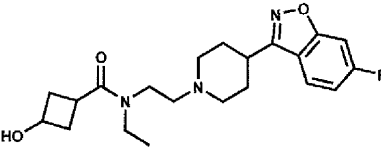
Примеры с 24 по 50.

В соответствии со способом примера 23, соединения примеров 24-50 получают из соответствующих соединений эталонного примера.

Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
24		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,74 (1H, дд, $J=8,8, 5,2$ Гц), 7,21 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,05-7,00 (1H, м), 3,83-3,74 (2H, м), 3,45-3,31 (2H, м), 3,19-3,01 (3H, м), 2,68-2,59 (2H, м), 2,51-2,37 (2H, м), 2,25-2,09 (2H, м), 2,05-1,95 (2H, м), 1,19-1,06 (6H, м), 0,96-0,90 (2H, м).
25		ЖХ-МС: ВУ=1,142 мин. ObsMS=346 [M+1]
26		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,65 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,49-7,42 (2H, м), 7,24-7,19 (1H, м), 4,43 (1H, тд, $J=13,3, 6,5$ Гц), 3,75-3,19 (8H, м), 2,78-2,57 (5H, м), 1,36-1,30 (3H, м), 1,25-1,11 (3H, м).
27		ЖХ-МС: ВУ=1,167 мин. ObsMS=365 [M+1]
28		ЖХ-МС: ВУ=1,450 мин. ObsMS=374 [M+1]

29		ЖХ-МС: ВУ=1,258 мин. ObsMS=378 [M+1]
30		ЖХ-МС: ВУ=1,467 мин. ObsMS=390 [M+1]
31		ЖХ-МС: ВУ=1,450 мин. ObsMS=378 [M+1]
32		ЖХ-МС: ВУ=1,314 мин. ObsMS=375 [M+1]
33		ЖХ-МС: ВУ=1400 мин. ObsMS=418 [M+1]
34		ЖХ-МС: ВУ=1,333 мин. ObsMS=418 [M+1]
35		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,70-7,63 (1H, м), 7,23-7,19 (1H, м), 7,07-7,00 (1H, м), 4,06-3,82 (3H, м), 3,42-3,30 (2H, м), 3,15-2,99 (3H, м), 2,62-2,48 (4H, м), 2,30-2,21 (2H, м), 2,09-2,01 (5H, м), 1,24-1,12 (6H, м).
36		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,69-7,63 (1H, м), 7,24-7,20 (1H, м), 7,07-7,00 (1H, м), 4,03-3,92 (2H, м), 3,68-3,57 (2H, м), 3,55-3,22 (3H, м), 3,12-3,00 (3H, м), 2,66-2,55 (2H, м), 2,31-2,20 (2H, м), 2,10-1,98 (4H, м), 1,26-

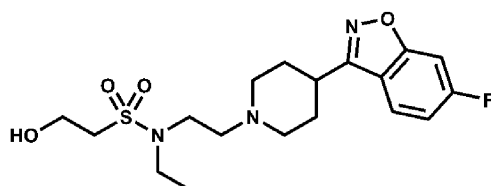
		1,15 (3H, m).
37		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,78-7,70 (1H, m), 7,23-7,19 (1H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 4,11-4,00 (1H, m), 3,76-3,51 (4H, m), 3,37-2,92 (6H, m), 2,67-1,93 (8H, m), 1,24-1,07 (6H, m).
38		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,72-7,63 (1H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 4,58-4,36 (1H, m), 3,81-2,94 (7H, m), 2,43-2,33 (2H, m), 2,20-1,98 (6H, m), 1,84-1,63 (3H, m), 1,35-1,30 (3H, m), 1,24-1,10 (3H, m).
39		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,70-7,56 (1H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 7,03-6,95 (1H, m), 4,49-4,33 (1H, m), 3,75-3,43 (2H, m), 3,31-2,81 (6H, m), 2,59-2,44 (2H, m), 2,32-1,88 (6H, m), 1,64-1,47 (2H, m), 1,33-1,22 (3H, m), 0,90-0,80 (3H, m).
40		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,75-7,62 (1H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 3,75-2,92 (8H, m), 2,62-2,51 (2H, m), 2,37-1,94 (6H, m), 1,37-1,27 (3H, m), 1,27-1,11 (3H, m).
41		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,74-7,63 (1H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 7,08-6,99 (1H, m), 4,53-4,38 (1H, m), 3,97-3,82 (2H, m), 3,54-3,21 (2H, m), 3,19-2,95 (3H, m), 2,63-2,49 (2H, m), 2,34-2,18 (2H, m), 2,15-1,97 (4H, m), 1,38-1,28 (3H, m), 1,28-1,11 (6H, m).

42		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,72-7,63 (1H, м), 7,23-7,18 (1H, м), 7,07-7,00 (1H, м), 4,52-4,39 (1H, м), 3,97-3,84 (1H, м), 3,53-3,21 (2H, м), 3,16-2,96 (3H, м), 2,61-2,50 (2H, м), 2,34-2,20 (2H, м), 2,12-1,96 (4H, м), 1,78-1,62 (1H, м), 1,36-1,28 (3H, м), 1,28-1,17 (6H, м).
43		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,68-7,61 (1H, м), 7,23-7,19 (1H, м), 7,07-6,99 (1H, м), 3,73-3,58 (1H, м), 3,49-3,31 (4H, м), 3,11-2,94 (3H, м), 2,57-2,49 (2H, м), 2,44-2,16 (3H, м), 2,11-1,97 (6H, м), 1,84-1,52 (6H, м), 1,35-1,05 (4H, м).
44		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,69-7,61 (1H, м), 7,23-7,18 (1H, м), 7,07-7,00 (1H, м), 4,05-3,97 (1H, м), 3,50-3,31 (4H, м), 3,13-2,97 (3H, м), 2,59-2,42 (3H, м), 2,31-2,17 (2H, м), 2,10-1,81 (7H, м), 1,71-1,42 (6H, м), 1,23-1,05 (3H, м).
45		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,52-7,46 (1H, м), 7,44-7,31 (1H, м), 7,30-7,25 (1H, м), 4,57-4,37 (1H, м), 3,80-2,91 (8H, м), 2,74-2,49 (2H, м), 2,39-1,98 (6H, м), 1,37-1,29 (3H, м), 1,26-1,10 (3H, м).
46		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,77-7,61 (1H, м), 7,24-7,20 (1H, м), 7,09-7,01 (1H, м), 4,24-4,13 (1H, м), 3,72-1,94 (20H, м), 1,75-1,51 (1H, м), 1,20-1,07 (3H, м).

47		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,05-7,94 (1H, м), 7,61 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,35 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,17 (1H, т, $J=7,0$ Гц), 7,09 (1H, т, $J=7,3$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=6,1, 2,4$ Гц), 3,92-3,56 (4H, м), 3,46-1,43 (15H, м), 1,24-1,11 (3H, м).
48		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,12-7,97 (1H, м), 7,50 (1H, дд, $J=8,5, 5,5$ Гц), 7,02 (1H, дд, $J=9,5, 2,1$ Гц), 6,96-6,91 (1H, м), 6,85 (1H, тд, $J=9,2, 2,0$ Гц), 3,95-3,52 (4H, м), 3,50-1,45 (16H, м), 1,22-1,10 (3H, м).
49		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,00 (1H, шс), 7,61 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,35 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,17 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,08 (1H, т, $J=7,3$ Гц), 6,99-6,94 (1H, м), 4,74-4,34 (2H, м), 3,87-1,71 (15H, м), 1,34 (3H, т, $J=6,4$ Гц), 1,25-1,11 (3H, м).
50		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,29-7,22 (2H, м), 6,94 (1H, тд, $J=9,2, 2,4$ Гц), 6,47 (1H, д, $J=3,7$ Гц), 4,53-4,12 (2H, м), 3,80-3,64 (2H, м), 3,56-2,88 (5H, м), 2,69-2,54 (2H, м), 2,42-2,25 (2H, м), 2,15-1,98 (4H, м), 1,38-1,33 (3H, м), 1,29-1,13 (3H, м).

Пример 51.

N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид

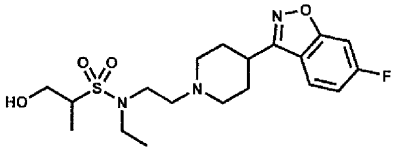
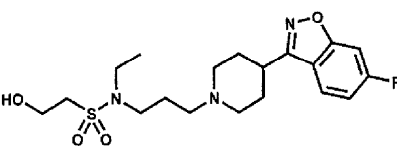
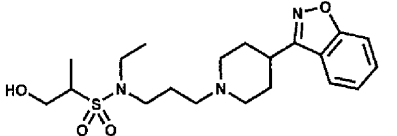


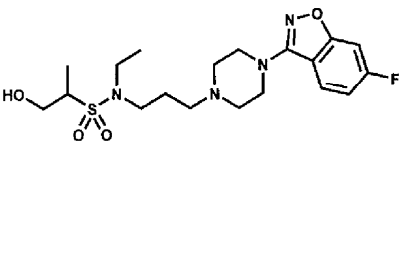
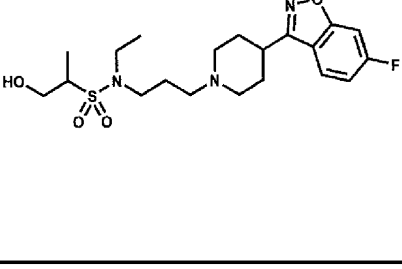
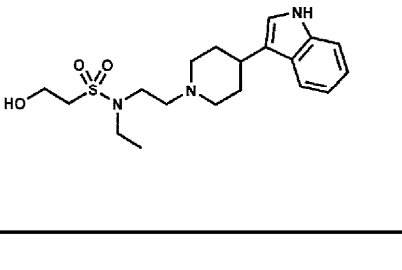
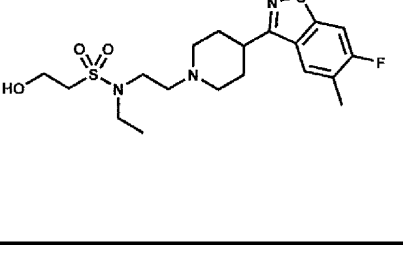
К раствору соединения эталонного примера 23 (636 мг) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляют 10% водный гидроксид тетрабутиламмония (17,3 моль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) и дополнительно очищают хроматографией на колонке с амино силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг).

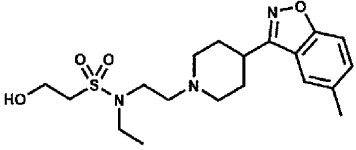
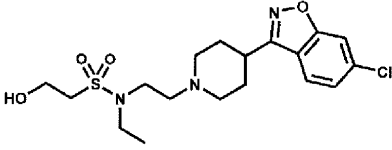
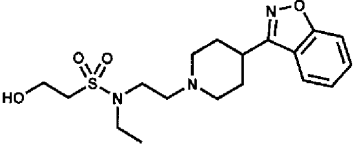
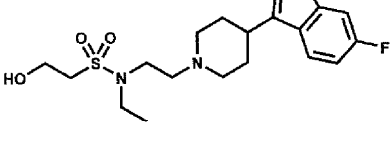
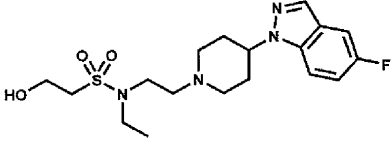
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,79 (1H, дд, $J=8,9, 5,2$ Гц), 7,22 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 7,04 (1H, тд, $J=8,9, 2,2$ Гц), 5,94 (1H, шс), 4,03-3,95 (2H, м), 3,60-3,53 (2H, м), 3,33-3,24 (4H, м), 3,21-3,09 (3H, м), 2,59-2,52 (2H, м), 2,31-2,13 (4H, м), 2,11-2,00 (2H, м), 1,25 (3H, т, $J=7,0$ Гц).

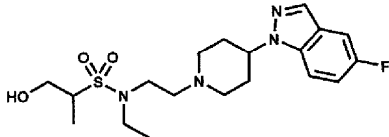
Примеры с 52 по 64.

В соответствии со способом примера 51, соединения примеров 52-64 получают из соответствующих соединений эталонных примеров.

Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
52		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,90-7,81 (1H, м), 7,17 (1H, дд, $J=8,2, 2,1$ Гц), 7,07 (1H, тд, $J=9,0, 2,2$ Гц), 3,65-2,21 (17H, м), 1,67-1,56 (1H, м), 1,43-1,31 (1H, м), 1,26 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,09 (3H, т, $J=7,0$ Гц).
53		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,69-7,60 (1H, м), 7,19-7,15 (1H, м), 7,04-6,96 (1H, м), 4,03-3,95 (2H, м), 3,32-3,22 (4H, м), 3,16-3,09 (2H, м), 3,09-2,96 (3H, м), 2,92-2,81 (1H, м), 2,47-2,36 (2H, м), 2,27-1,93 (6H, м), 1,87-1,74 (2H, м), 1,17 (3H, т, $J=7,3$ Гц).
54		^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,91-7,88 (1H, м), 7,61-7,58 (2H, м), 7,40-7,32 (1H, м), 3,91 (1H, дд, $J=11,6, 4,9$ Гц), 3,68-3,62 (1H, м), 3,39-3,08 (9H, м), 2,52-2,45 (2H, м), 2,31-2,22 (2H, м), 2,16-2,03 (4H, м), 1,92-1,82 (2H, м), 1,35 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,24

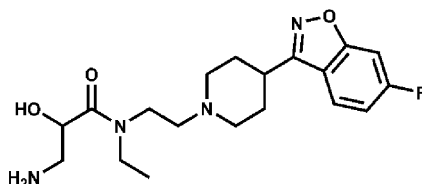
		(3H, т, J=7,3 Гц).
55		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,89 (1H, дд, J=8,9, 5,2 Гц), 7,25 (1H, дд, J=8,9, 2,1 Гц), 7,08 (1H, тд, J=9,2, 2,4 Гц), 3,91 (1H, дд, J=11,0, 4,9 Гц), 3,67-3,61 (1H, м), 3,58-3,51 (4H, м), 3,40-3,23 (6H, м), 2,72-2,63 (4H, м), 2,52-2,44 (2H, м), 1,92-1,80 (2H, м), 1,35 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,27-1,19 (3H, м).
56		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,91 (1H, дд, J=8,9, 5,2 Гц), 7,38 (1H, дд, J=8,9, 2,1 Гц), 7,17 (1H, тд, J=9,0, 2,0 Гц), 3,91 (1H, дд, J=11,6, 4,9 Гц), 3,64 (1H, дд, J=11,6, 6,7 Гц), 3,39-3,05 (8H, м), 2,51-2,44 (2H, м), 2,30-2,21 (2H, м), 2,15-1,99 (5H, м), 1,91-1,81 (2H, м), 1,35 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,23 (3H, т, J=7,0 Гц).
57		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,96 (1H, с), 7,59 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,30 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,15-7,09 (1H, м), 7,07-7,01 (1H, м), 6,96-6,91 (1H, м), 3,96-3,87 (2H, м), 3,72-3,51 (3H, м), 3,35-3,12 (6H, м), 2,93-1,85 (9H, м), 1,25-1,13 (3H, м).
58		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,65 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,18 (1H, д, J=9,1 Гц), 5,98 (1H, шс), 4,04-3,96 (2H, м), 3,60-3,54 (2H, м), 3,34-3,26 (4H, м), 3,21-3,06 (3H, м), 2,61-2,51 (2H, м), 2,36-2,32 (3H, м), 2,30-2,14 (4H, м), 2,10-1,98 (2H, м), 1,25 (3H, т, J=7,0 Гц).

59		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,61 (1H, c), 7,42 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,32 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 6,13-5,86 (1H, м), 4,04-3,98 (2H, м), 3,61-3,55 (2H, м), 3,37-3,24 (4H, м), 3,23-3,09 (3H, м), 2,62-2,53 (2H, м), 2,45 (3H, c), 2,37-2,17 (4H, м), 2,13-1,99 (2H, м), 1,25 (3H, т, $J=7,0$ Гц).
60		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,72 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,53-7,49 (1H, м), 7,24-7,20 (1H, м), 5,80 (1H, шс), 4,00-3,90 (2H, м), 3,57-3,48 (2H, м), 3,31-3,18 (4H, м), 3,18-3,05 (3H, м), 2,63-2,44 (2H, м), 2,36-2,08 (4H, м), 2,08-1,96 (2H, м), 1,20 (3H, т, $J=7,0$ Гц).
61		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,78 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,52-7,44 (2H, м), 7,26-7,20 (1H, м), 5,88 (1H, шс), 3,98-3,92 (2H, м), 3,58-3,49 (2H, м), 3,31-3,19 (4H, м), 3,19-3,05 (3H, м), 2,57-2,49 (2H, м), 2,33-2,12 (4H, м), 2,10-1,98 (2H, м), 1,20 (3H, т, $J=7,0$ Гц).
62		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,06 (1H, c), 7,53 (1H, дд, $J=8,9, 5,2$ Гц), 7,03 (1H, дд, $J=9,5, 2,1$ Гц), 6,97-6,92 (1H, м), 6,89-6,81 (1H, м), 4,00-3,92 (2H, м), 3,65-3,55 (2H, м), 3,34-3,15 (6H, м), 2,91-1,58 (10H, м), 1,29-1,20 (3H, м).
63		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,92 (1H, c), 7,43 (1H, дд, $J=9,2, 3,7$ Гц), 7,33 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 7,13

		(1H, тд, J=9,2, 2,4 Гц), 4,58-4,38 (1H, м), 4,08-4,00 (2H, м), 3,64-3,50 (2H, м), 3,40-3,13 (6H, м), 2,76- 2,53 (2H, м), 2,51-2,22 (4H, м), 2,18-1,98 (1H, м), 1,79-1,47 (2H, м), 1,25 (3H, т, J=7,3 Гц).
64		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,92 (1H, с), 7,47-7,39 (1H, м), 7,33 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,17-7,10 (1H, м), 4,55-4,36 (1H, м), 3,98-3,68 (3H, м), 3,52-2,98 (5H, м), 2,79-2,14 (4H, м), 2,14-1,96 (1H, м), 1,69-1,46 (5H, м), 1,34 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,25 (3H, т, J=7,0 Гц).

Пример 65.

3-амино-N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-гидроксипропанамид

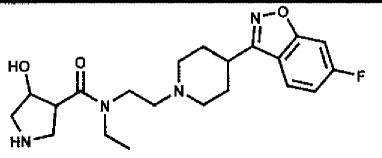
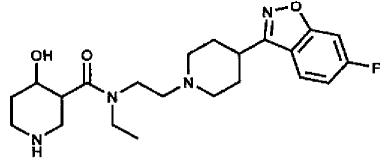
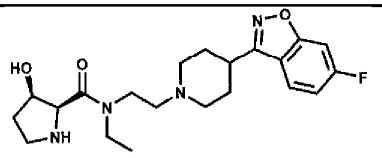
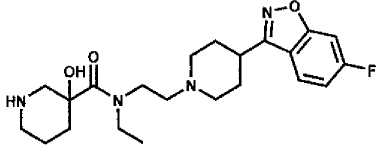
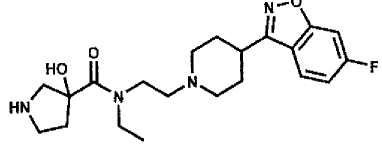


К раствору 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропионовой кислоты (40,6 мг) в N, N-диметилформамиде (2,0 мл) добавляют гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (75,0 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, и к ней добавляют триэтиламин (0,053 мл) и соединение эталонного примера 1 (60,0 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, и к ней добавляют воду (10 мл). Смесь экстрагируют смесью хлороформ/метанол (10 мл×6), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол). Затем к полученному соединению (50 мг) добавляют 4 моль/л хлористоводородной кислоты-этилацетата (2,0 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрируют. Концентрированный остаток очищают хроматографией на колонке с амино силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (37,0 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,77-7,58 (1H, м), 7,20 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,08-6,91 (1H, м), 4,76-4,24 (1H, м), 3,86-2,69 (9H, м), 2,69-2,41 (4H, м), 2,41-1,74 (7H, м), 1,35-0,89 (3H, м).

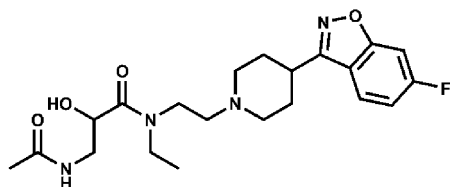
Примеры с 66 по 70.

В соответствии со способом примера 65, соединения примеров 66-70 получают из соответствующих соединений эталонного примера.

Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
66		ЖХ-МС: ВУ=1,167 мин. ObsMS=405 [M+1]
67		ЖХ-МС: ВУ=1200 мин. ObsMS=419 [M+1]
68		ЖХ-МС: ВУ=1200 мин. ObsMS=405 [M+1]
69		ЖХ-МС: ВУ=1300 мин. ObsMS=419 [M+1]
70		ЖХ-МС: ВУ=1,100 мин. ObsMS=405 [M+1]

Пример 71.

3-ацетамид-N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-гидроксипропанамид



К раствору соединения примера 65 (20,0 мг) в тетрагидрофуране (2,0 мл) добавляют уксусный ангидрид (0,00598 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем туда добавляют 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия (0,1 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин.

Реакционную смесь концентрируют и очищают хроматографией на колонке с амино силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (10,1 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,77-7,55 (1H, м), 7,19-7,14 (1H, м), 7,05-6,97 (1H, м), 6,19-6,01 (1H, м), 4,49 -4,34 (1H, м), 4,03-3,47 (4H, м), 3,47-2,84 (6H, м), 2,72-2,48 (2H, м), 2,43-2,19 (2H, м), 2,16-1,97 (4H, м), 1,96-1,90 (3H, м), 1,24-1,06 (3H, м).

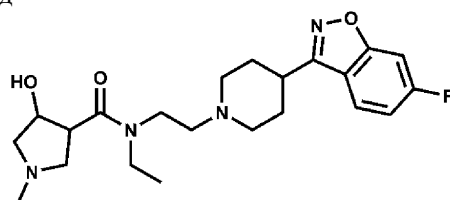
Примеры с 72 по 74.

В соответствии со способом примера 71, соединения примеров 72-74 получают из соответствующих соединений эталонных примеров.

Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
72		ЖХ-МС: ВУ=1,258 мин. ObsMS=461 [M+1]
73		ЖХ-МС: ВУ=1,350 мин. ObsMS=447 [M+1]
74		ЖХ-МС: ВУ=1,270 мин. ObsMS=461 [M+1]

Пример 75.

N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-карбоксамид

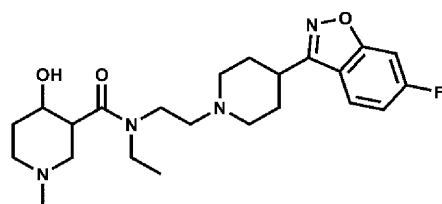


К раствору соединения примера 66 (10,0 мг) в метаноле (0,5 мл) добавляют 37% водный раствор формальдегида (0,002 мл), цианоборгидрид натрия (1,09 мг) и уксусную кислоту (0,003 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем туда добавляют воду (10 мл), смесь экстрагируют хлороформом (10 мл×2) и концентрируют. Концентрированный остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонка; полупрепаративная колонка С-18, условия разделения; ацетонитрил/трифторуксусная кислота: вода/трифторуксусная кислота) и обессоливают смолой МР-Carbonate с получением указанного в заголовке соединения (6,88 мг).

ЖХ-МС: ВУ=1,083 мин. ObsMS=419 [M+1].

Пример 76.

N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-4-гидрокси-1-метилпиперидин-3-карбоксамид



Способом, аналогичным примеру 75, указанное в заголовке соединение получают из соединения примера 67.

ЖХ-МС: ВУ=1,092 мин. ObsMS=433 [M+1].

Пример 77.

Оротат N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-3-гидроксипропанамида.

К раствору соединения примера 17 (30 мг) в метаноле (0,4 мл) добавляют оротовую кислоту (14,4 мг). Смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч, и затем к ней добавляют этилацетат (2,0 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, и выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (27,3 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆) δ: 11,02 (1H, с), 9,94 (1H, шс), 8,03 (1H, дд, J=8,8, 5,2 Гц), 7,74-7,68 (1H, м), 7,35-7,27 (1H, м), 5,79 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,53 (1H, шс), 3,65 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,62-3,49 (3H, м), 3,48-3,19 (6H, м), 3,18-2,62 (4H, м), 2,28-2,13 (2H, м), 2,13-1,91 (2H, м), 1,12 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,02 (1H, т, J=7,0 Гц).

Порошковая XRD ($^{\circ}$, $2\theta \pm 0,2$).

4,87, 7,24, 15,27, 15,75, 16,02, 16,39, 16,73, 17,62, 19,51, 20,04, 21,24, 22,05, 22,34, 24,23, 24,80 (среди них характеристические 10 пиков были 4,87, 7,24, 15,27, 15,75, 16,02, 17,62, 19,51, 20,04, 21,24, 22,05, и более характеристическими 4 пиками были 4,87, 19,51, 20,04, 21,24,).

ДСК.

Энтальпия (нормализованная): 62,81 Дж/г. Начало х: 157,09 $^{\circ}$ C.

Пример 78.

Гидробромид N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-3-гидроксипропанамида в форме А.

К раствору соединения примера 17 (6,03 г) в ацетонитриле (77 мл) по каплям добавляют от 10 до 20% НВr-EtOH (14,1 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, и подтверждают осаждение твердого вещества. Смесь перемешивают при 80 $^{\circ}$ C. Убедившись, что выпавшее в осадок твердое вещество полностью растворилось, смесь перемешивают в течение 1 ч. Затем смесь постепенно охлаждают и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Осажденное твердое вещество собирают фильтрованием, промывают ацетонитрилом (10 мл) и сушат, получая белое твердое вещество (7,0 г). Полученное белое твердое вещество (7,0 г) смешивают с тетрагидрофураном (15 мл) и смесь перемешивают при 80 $^{\circ}$ C в течение 3,5 ч. Затем смесь постепенно охлаждают и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Твердое вещество собирают фильтрованием, промывают тетрагидрофураном (10 мл) и сушат с получением указанного в заголовке соединения (6,20 г).

1 H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6) δ : 9,48 (0,2H, шс), 9,19 (0,8H, шс), 8,11-7,99 (1H, м), 7,78-7,70 (1H, м), 7,40 -7,30 (1H, м), 4,53 (1H, шс), 3,78-3,56 (6H, м), 3,55-3,09 (8H, м), 2,40-2,18 (3H, м), 2,15-1,97 (2H, м), 1,19-0,97 (3H, м).

Порошковая XRD ($^{\circ}$, $2\theta \pm 0,2$).

4,48, 8,98, 12,40, 13,63, 15,23, 16,35, 17,07, 17,88, 18,06, 21,19, 23,13, 23,83, 24,48, 25,22, 25,98 (среди них характеристические 10 пиков были 4,48, 12,40, 15,23, 17,07, 17,88, 21,19, 23,13, 24,48, 25,22, 25,98, и наиболее характеристическими 4 пиками были 12,40, 15,23, 17,07, 21,19).

ДСК.

Энтальпия (нормализованная): 82,83 Дж/г.

Начало х: 163,64 $^{\circ}$ C.

Пример 79.

Гидробромид N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-3-гидроксипропанамида в форме В.

К раствору соединения примера 17 (100 мг) в ацетонитриле (2,0 мл) по каплям добавляют 10-20% НВr-EtOH (0,2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, и выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (67,0 мг).

Порошковая XRD ($^{\circ}$, $2\theta \pm 0,2$).

7,25, 7,65, 9,90, 11,17, 12,48, 15,34, 15,71, 22,36, 23,36, 23,74, 24,62, 25,05, 25,18, 25,26, 29,36 (среди них характеристические 10 пиков были 7,25, 7,65, 9,90, 15,34, 15,71, 23,36, 24,62, 25,05, 25,18, 25,26, и более характеристическими 4 пиками были 7,25, 7,65, 9,90, 15,34).

ДСК.

Энтальпия (нормализованная): 86,51 Дж/г.

Начало х: 164,04 $^{\circ}$ C.

Пример 80.

Тозилят N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-3-гидроксипропанамида.

К раствору соединения примера 17 (66,7 г) в ацетоне (200 мл) добавляют раствор моногидрата п-толуолсульфокислоты (41,9 г) в ацетоне (150 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Осажденное твердое вещество собирают фильтрованием, промывают ацетоном (60 мл) и сушат, получая белое твердое вещество (78,8 г). Полученное белое твердое вещество (78,8 г) и смесь ацетона (608 мл) и воды (33,4 мл) перемешивают при 70 $^{\circ}$ C. После подтверждения того, что белое твердое вещество полностью растворилось, смесь постепенно охлаждают и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. После перемешивания при 0 $^{\circ}$ C в течение 1 ч, полученное твердое вещество собирают фильтрованием, промывают смесью растворителей 5% вода-ацетон (70 мл), которую охлаждают до 0 $^{\circ}$ C, и сушат, получая указанное в заголовке соединение (69,4 г).

1 H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6) δ : 9,39-9,00 (1H, м), 8,08-7,99 (1H, м), 7,77-7,71 (1H, м), 7,46 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,39-7,30 (1H, м), 7,10 (2H, д, J=7,9 Гц), 4,53 (1H, шс), 3,76-3,56 (6H, м), 3,54-3,11 (8H, м), 2,38-2,17 (6H, м), 2,12-1,96 (2H, м), 1,16-0,98 (3H, м).

Порошковая XRD ($^{\circ}$, $2\theta \pm 0,2$).

6,87, 7,03, 9,64, 13,74, 15,19, 15,37, 15,68, 16,22, 19,82, 21,60, 21,67, 22,10, 23,15, 23,88, 27,67 (среди них характеристические 10 пиков были 7,03, 9,64, 15,19, 15,37, 15,68, 16,22, 21,60, 21,67, 23,15, 23,88, и более характеристическими 4 пиками были 7,03, 9,64, 15,19, 15,68).

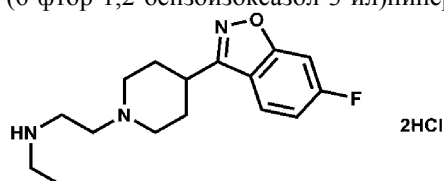
ДСК.

Энтальпия (нормализованная): 99,47 Дж/г.

Начало х: 162,26°C.

Эталонный пример 1.

Дигидрохлорид N-этил-2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этан-1-амина



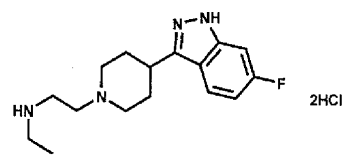
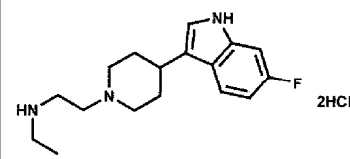
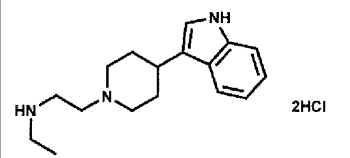
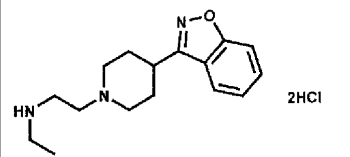
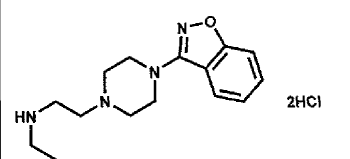
К раствору 6-фтор-3-(4-пиперидинил)-1,2-бензоизоксазола (5,78 г) в хлороформе (131 мл) добавляют трет-бутилэтил(2-оксоэтил)карбамат (4,91 г) и триацетоксиборгидрид натрия (11,1 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. К смеси добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл), и смесь экстрагируют хлороформом (100 мл×2), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол). К раствору полученного соединения в хлороформе (131 мл) добавляют 4 моль/л хлористоводородной кислоты-этилацетата (60 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Осажденное твердое вещество собирают фильтрованием, промывают этилацетатом (20 мл×2) и сушат с получением указанного в заголовке соединения (6,24 г).

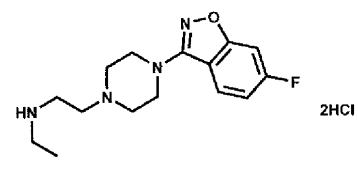
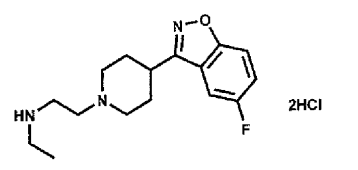
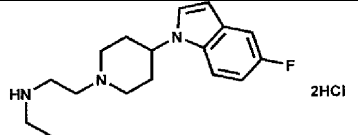
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆) δ: 9,31 (2H, шс), 8,18 (1H, дд, J=8,5, 5,5 Гц), 7,74 (1H, дд, J=8,9, 2,1 Гц), 7,35 (1H, ддд, J=9,0, 9,0, 2,2 Гц), 3,81-3,72 (2H, м), 3,55-3,46 (5H, м), 3,28-3,15 (2H, м), 3,08-2,97 (2H, м), 2,43-2,23 (4H, м), 1,25 (3H, т, J=7,3 Гц).

Эталонные 2-13.

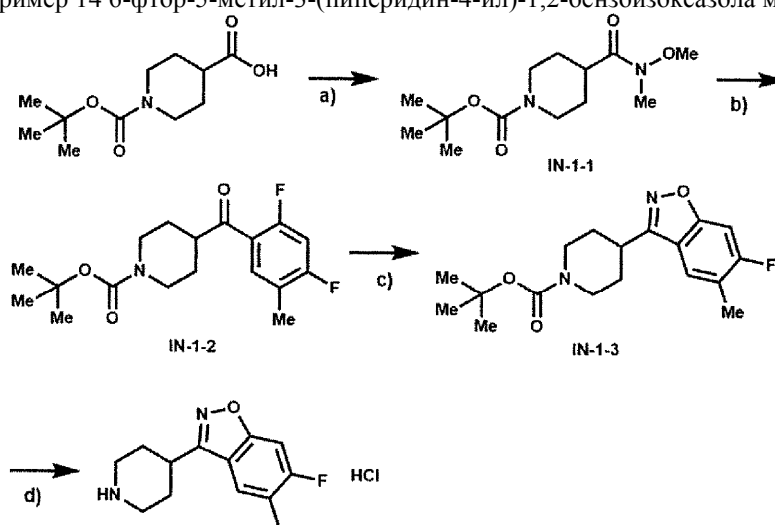
Согласно способу, аналогичному эталонному примеру 1, соединения эталонных примеров 2-13 получают из соответствующих соединений или реагентов эталонных примеров.

Эталонный пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
2	2HCl	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,07-7,98 (1H, м), 7,76-7,60 (1H, м), 7,48-7,39 (1H, м), 7,25 (1H, ддд, J=9,1, 9,1, 1,8 Гц), 5,06-4,94 (1H, м), 3,94-3,84 (2H, м), 3,64-3,55 (4H, м), 3,49-3,37 (2H, м), 3,19 (2H, кв, J=7,3 Гц), 2,77-2,64 (2H, м), 2,36-2,25 (2H, м), 1,39 (3H, т, J=7,3 Гц).
3	2HCl	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,55-7,47 (1H, м), 7,24 (1H, с), 7,18 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,47-2,94 (8H, м), 2,66-2,45 (2H, м), 2,34 (3H, д, J=1,8 Гц), 2,30-2,16 (1H, м), 2,15-1,94 (4H, м), 1,10 (3H, т, J=7,0 Гц).
4	2HCl	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,81 (1H, с), 7,53-7,43 (2H, м), 3,92-3,83 (2H, м), 3,72-3,42 (5H, м), 3,40-3,32 (2H, м), 3,20 (2H, кв, J=7,1 Гц), 2,56-2,36 (7H, м), 1,39 (3H, т, J=7,3 Гц).
5	2HCl	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,00 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,74 (1H, с), 7,41 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 3,92-3,81 (2H, м), 3,71-3,44 (5H, м), 3,40-3,32 (2H, м), 3,20 (2H, кв, J=6,9 Гц), 2,64-2,36 (4H,

		м), 1,39 (3H, т, J=7,3 Гц).
6		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,06 (1H, дд, J=8,8, 5,2 Гц), 7,26 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,06 (1H, дд, J=9,1, 9,1 Гц), 3,92-3,80 (2H, м), 3,67-3,50 (5H, м), 3,42-3,33 (2H, м), 3,20 (2H, кв, J=7,1 Гц), 2,57-2,43 (2H, м), 2,41-2,27 (2H, м), 1,40 (3H, т, J=7,3 Гц).
7		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-D ₆) δ: 10,98 (1H, с), 10,72 (1H, с), 9,20 (2H, с), 7,67 (1H, дд, J=8,5, 5,5 Гц), 7,15-7,09 (2H, м), 6,88-6,80 (1H, м), 3,74-3,65 (2H, м), 3,49-3,39 (4H, м), 3,21-3,09 (2H, м), 3,08-2,93 (3H, м), 2,18-2,07 (4H, м), 1,23 (3H, т, J=7,0 Гц).
8		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-D ₆) δ: 10,89 (1H, с), 10,70 (1H, с), 9,20 (2H, с), 7,67 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,35 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,12 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,09-7,04 (1H, м), 6,99-6,94 (1H, м), 3,75-3,65 (2H, м), 3,52-3,40 (4H, м), 3,22-3,11 (2H, м), 3,07-2,94 (3H, м), 2,22-2,07 (4H, м), 1,23 (3H, т, J=7,3 Гц).
9		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,03-7,92 (1H, м), 7,67-7,61 (2H, м), 7,43-7,37 (1H, м), 3,92-3,73 (2H, м), 3,64-3,42 (5H, м), 3,38-3,31 (2H, м), 3,19 (2H, кв, J=7,3 Гц), 2,55-2,33 (4H, м), 1,38 (3H, т, J=7,3 Гц).
10		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,90 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,63-7,58 (1H, м), 7,53 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,34 (1H, дд, J=7,6, 7,6 Гц), 4,16-3,72 (4H, м), 3,69-3,40 (8H, м), 3,19 (2H, кв, J=7,1 Гц),

		1,38 (3H, т, J=7,3 Гц).
11		^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,93 (1H, дд, J=9,2, 4,9 Гц), 7,33 (1H, дд, J=8,9, 2,1 Гц), 7,14 (1H, ддд, J=9,0, 9,0, 2,0 Гц), 4,33-3,71 (4H, м), 3,70-3,41 (8H, м), 3,19 (2H, кв, J=7,3 Гц), 1,38 (3H, т, J=7,3 Гц).
12		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-D_6) δ : 11,01 (1H, с), 9,20 (2H, с), 8,04-7,98 (1H, м), 7,81 (1H, дд, J=9,1, 4,3 Гц), 7,57 (1H, ддд, J=9,1, 9,1, 2,4 Гц), 3,82-3,70 (2H, м), 3,55-3,40 (4H, м), 3,26-3,12 (3H, м), 3,09-2,96 (2H, м), 2,42-2,22 (4H, м), 1,23 (3H, т, J=7,3 Гц).
13		ЖХ-МС: ВУ=0,443 мин. ObsMS=290 [M+1]

Эталонный пример 14 6-фтор-5-метил-3-(пиперидин-4-ил)-1,2-бензоизоксазола моногидрохлорид



Эталонный пример 14

а) Получение трет-бутил-4-[метокси(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (соединение IN-1-1).

Смесь 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (5,00 г), гидрохлорида N, O-диметилгидроксиламина (3,19 г), гидрохлорид N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамин (5,02 г), триэтиламина (4,41 г) и N, N-диметилформамида (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем туда добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой дважды промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (4,52 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,03-4,24 (2H, м), 3,72 (3H, с), 3,19 (3H, с), 2,70-2,86 (3H, м), 1,63-1,76 (4H, м), 1,46 (9H, с).

б) Получение трет-бутил-4-(2,4-дифтор-5-метилбензоил)пиперидин-1-карбоксилата (соединение IN-1-2).

К раствору 1-бром-2,4-дифтор-5-метилбензола (2,28 г) в тетрагидрофуране (36 мл) добавляют по каплям 1,63 моль/л н-бутиллитий/гексан (7,43 мл) в течение 3 мин при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 1 ч, туда добавляют соединение IN-1-1 (1,50 г) и смесь перемешивают в течение 2,5 ч

при -78°C . Затем туда добавляют насыщенный водный хлорид аммония, и смесь экстрагируют этилацетатом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,01 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,17-7,25 (1H, м), 6,80-6,87 (1H, м), 1,83-1,92 (2H, м), 1,59-1,69 (2H, м), 1,45 (9d, с).

с) Получение трет-бутил-4-(6-фтор-5-метил-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (соединение IN-1-3).

Смесь соединения IN-1-2 (731 мг), гидрохлорида гидроксилamina (599 мг) и ацетата натрия (707 мг) в этаноле (10 мл) перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Затем туда добавляют воду, и смесь экстрагируют этилацетатом, промывают рассолом, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат). Полученный продукт (335 мг) смешивают с карбонатом цезия (615 мг) и ацетонитрилом (9,0 мл) и смесь перемешивают в закрытой пробирке при 130°C в течение 3,5 ч. Затем реакцию смесь фильтруют, концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (90,8 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,47 (1H, д, $J=7,1$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 4,11-4,36 (2H, м), 3,16-3,26 (1H, м), 2,89-3,03 (2H, м), 2,38 (3H, д, $J=1,7$ Гц), 2,01-2,10 (2H, м), 1,87-1,99 (2H, м).

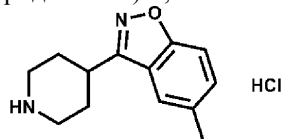
d) Получение моногидрохлорида 6-фтор-5-метил-3-(пиперидин-4-ил)-1,2-бензоизоксазола (эталонный пример 14).

К раствору соединения IN-1-3 (131 мг) в дихлорметане (1,0 мл) добавляют 4 моль/л хлористоводородной кислоты/этилацетата (1,0 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем реакцию смесь концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (114 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,30 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,11 (1H, с), 7,06 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 4,12-4,04 (2H, м), 3,09-3,01 (1H, м), 2,84-2,75 (2H, м), 2,22 (3H, д, $J=1,8$ Гц), 1,93-1,86 (2H, м), 1,84-1,71 (2H, м).

Эталонный пример 15.

Моногидрохлорид 5-метил-3-(пиперидин-4-ил)-1,2-бензоизоксазола

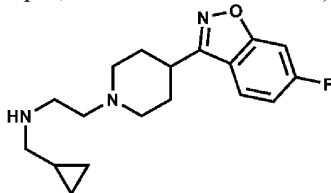


В соответствии со способом, подобным эталонному примеру 14, указанное в заголовке соединения получают из 1-фтор-2-иод-4-метилбензола.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,48-7,43 (2H, м), 7,38-7,34 (1H, м), 4,29-4,20 (2H, м), 3,28-3,18 (1H, м), 3,02-2,92 (2H, м), 2,48 (3H, с), 2,11-2,03 (2H, м), 2,03-1,90 (2H, м).

Эталонный пример 16.

N-(циклопропилметил)-2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этан-1-амин

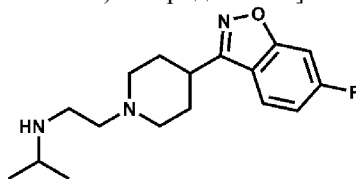


К раствору 2-(4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-амина (50,0 мг) в хлороформе (2,0 мл) добавляют циклопропанкарбальдегид (16,0 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем туда добавляют триацетоксиборгидрид натрия (60,4 мг) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Смесь экстрагируют хлороформом (30 мл \times 2), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (26,0 мг).

ЖХ-МС: ВУ=1,250 мин. ObsMS=318 [M+1].

Эталонный пример 17.

N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}пропан-2-амин

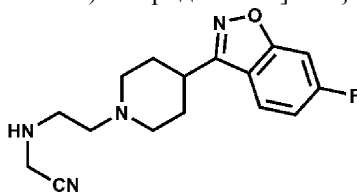


В соответствии со способом, подобным эталонному примеру 16, указанное в заголовке соединения получают из ацетона.

ЖХ-МС: ВУ=1,176 мин. ObsMS=306 [M+1].

Эталонный пример 18.

{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}амино)ацетонитрил

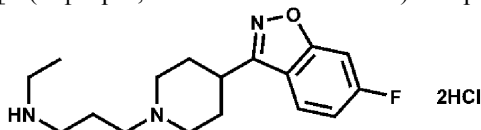


К суспензии 55% гидрида натрия (7,92 мг) в N, N-диметилформамиде (2,0 мл) добавляют соединение эталонного примера 20 (60,0 мг) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Туда добавляют 2-йодоацетонитрил (41,3 мг). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и к ней добавляют воду (30 мл). Смесь экстрагируют хлороформом (30 мл×2), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. К концентрированному остатку добавляют 4 моль/л хлористоводородной кислоты/этилацетата (3,0 мл), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрируют. Концентрированный остаток очищают хроматографией на колонке с амино силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (25,0 мг).

ЖХ-МС: ВУ=0,530 мин. ObsMS=303 [M+1].

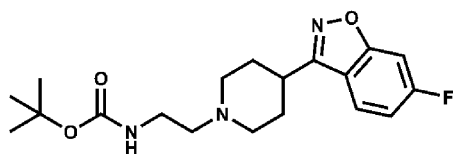
Эталонный пример 19.

Дигидрохлорид N-этил-3-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропан-1-амина



В соответствии со способом, аналогичным эталонному примеру 18, указанное в заголовке соединение получают из соединения эталонного примера 21.

Эталонный пример 20 Трет-бутил {2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}карбамат

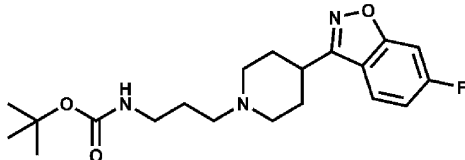


К раствору (60 мл) 6-фтор-3-(пиперидин-4-ил)бензо[d]изоксазола (2,89 г) в хлороформе добавляют трет-бутил(2-оксоэтил)карбамат (2,30 г), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляют триацетоксиборгидрид натрия (3,34 г), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Туда добавляют насыщенный водный бикарбонат натрия (100 мл) и смесь экстрагируют хлороформом (100 мл×2), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (3,98 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,67 (1H, дд, J=8,8, 5,2 Гц), 7,24-7,20 (1H, м), 7,04 (1H, ддд, J=8,8, 8,8, 2,0 Гц), 5,02 (1H, с), 3,29-3,20 (2H, м), 3,10-2,98 (3H, м), 2,53-2,46 (2H, м), 2,22-2,13 (2H, м), 2,09-2,00 (4H, м), 1,45 (9H, с).

Эталонный пример 21.

Трет-бутил {3-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропил}карбамат

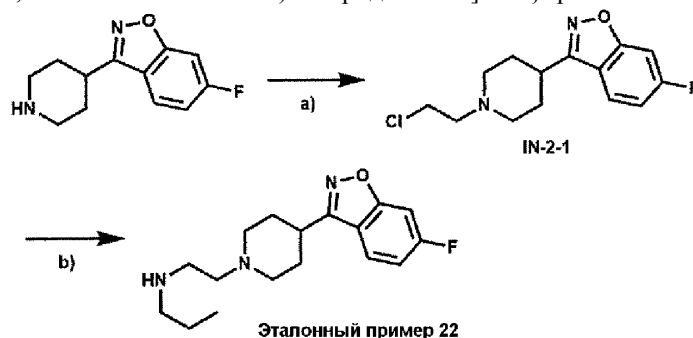


К раствору 6-фтор-3-(пиперидин-4-ил)бензо[d]изоксазола (2,00 г) в ацетонитриле (50 мл) добавляют воду (12,5 мл), трет-бутил(3-бромпропил)карбамат (2,59 г) и карбонат калия (3,76 г). Смесь перемешивают при 60°C в течение 3,5 ч, и к ней добавляют воду (200 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (200 мл×2), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (3,46 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,67 (1H, дд, J=8,8, 5,2 Гц), 7,22 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,02 (1H, ддд, J=8,8, 8,8, 2,2 Гц), 5,50 (1H, с), 3,23-3,17 (2H, м), 3,12-3,00 (3H, м), 2,46 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,16-1,99 (6H, м), 1,72-1,64 (2H, м), 1,43 (9H, с).

Эталонный пример 22.

N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил} пропан-1-амин



а) Получение 3-[1-(2-хлорэтил)пиперидин-4-ил]-6-фтор-1,2-бензоизоксазола (соединение IN-2-1).

К раствору (25 мл) 6-фтор-3-(пиперидин-4-ил)бензо[d]изоксазола (3,00 г) в тетрагидрофуране добавляют воду (6,3 мл), гидроксид калия (1,68 г) и 1-бром-2-хлорэтан (5,65 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляют воду (15 мл). Смесь экстрагируют хлороформом (10 мл×3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (1,94 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,70 (1H, дд, J=8,5, 5,3 Гц), 7,25 (1H, дд, J=8,9, 2,5 Гц), 7,06 (1H, ддд, J=8,8, 8,8, 2,1 Гц), 3,64 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,01-3,15 (3H, м), 2,81 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,24-2,39 (2H, м), 2,02-2,18 (4H, м).

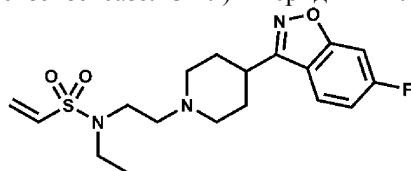
б) Получение N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил} пропан-1-амин (эталонный пример 22).

К раствору соединения IN-2-1 (80,0 мг) в ацетонитриле (1,4 мл) добавляют n-пропиламин (0,0349 мл), карбонат калия (117 мг), йодид калия (9,39 мг), и смесь перемешивают при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют. Концентрированный остаток очищают хроматографией на колонке с аминосиликагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (50,9 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,66 (1H, дд, J=8,8, 5,2 Гц), 7,22 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,03 (1H, ддд, J=8,8, 8,8, 2,2 Гц), 3,10-2,99 (3H, м), 2,72 (2H, т, J=6,1 Гц), 2,58 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,53 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,21-1,99 (6H, м), 1,56-1,46 (2H, м), 0,91 (3H, т, J=7,3 Гц).

Эталонный пример 23.

N-этил-N-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}этенсульфонамид

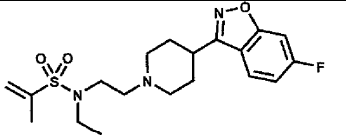
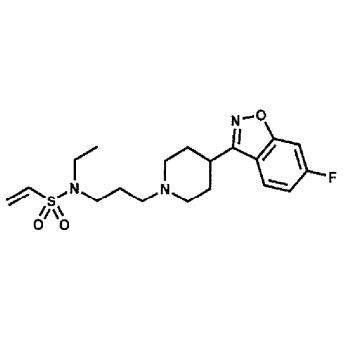
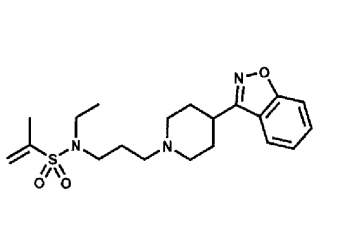


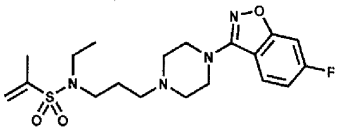
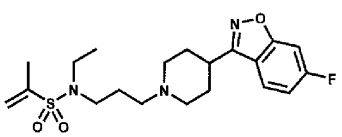
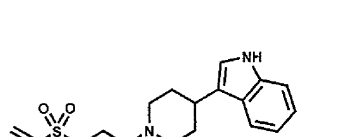
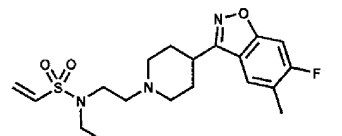
К раствору соединения эталонного примера 1 (1,00 г) в дихлорметане (40 мл) добавляют триэтиламин (2,39 мл) и 2-хлорэтансульфонилхлорид (0,433 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют, и концентрированный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (0,670 г).

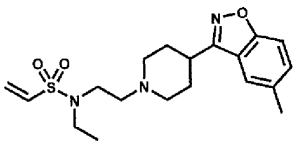
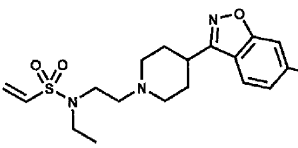
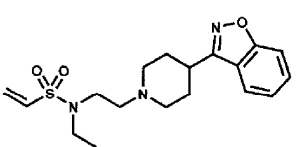
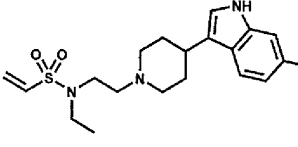
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,65 (1H, дд, J=8,5, 4,9 Гц), 7,22 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,04 (1H, ддд, J=8,9, 8,9, 2,2 Гц), 6,54 (1H, дд, J=16,5, 9,8 Гц), 6,20 (1H, д, J=16,5 Гц), 5,89 (1H, д, J=9,8 Гц), 3,31 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,25 (2H, кв, J=7,1 Гц), 3,11-3,00 (3H, м), 2,61 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,32-2,17 (2H, м), 2,10-1,97 (4H, м), 1,20 (3H, т, J=7,3 Гц).

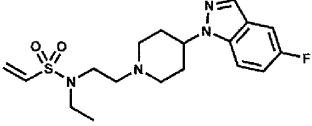
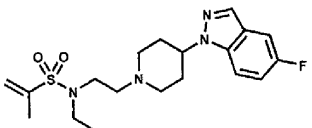
Эталонные примеры с 24 по 36.

В соответствии со способом эталонного примера 23, соединения эталонных примеров 24-36 получают из соответствующих соединений эталонного примера.

Эталонный пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
24		ЖХ-МС: ВУ=1,566 мин. ObsMS=396 [M+1]
25		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,67 (1H, дд, J=8,5, 5,5 Гц), 7,22 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,04 (1H, ддд, J=8,9, 8,9, 2,0 Гц), 6,42 (1H, дд, J=16,5, 9,8 Гц), 6,19 (1H, д, J=16,5 Гц), 5,89 (1H, д, J=9,8 Гц), 3,28-3,14 (4H, м), 3,12-2,96 (3H, м), 2,50-2,38 (2H, м), 2,24-1,99 (6H, м), 1,88-1,78 (2H, м), 1,19 (3H, т, J=7,3 Гц).
26		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,73 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,57-7,47 (2H, м), 7,30-7,24 (1H, м), 5,95 (1H, с), 5,57-5,54 (1H, м), 3,32-3,22 (4H, м), 3,17-2,99 (3H, м), 2,51-2,36 (2H, м), 2,28-2,05 (6H, м), 2,02 (3H, с), 1,90-1,77 (2H, м), 1,19 (3H, т, J=7,0 Гц).

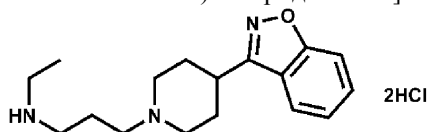
27		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,60 (1H, дд, J=8,8, 5,2 Гц), 7,11 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 6,96 (1H, ддд, J=8,8, 8,8, 2,0 Гц), 5,96-5,93 (1H, м), 5,57-5,54 (1H, м), 3,59-3,48 (4H, м), 3,31-3,23 (4H, м), 2,68-2,57 (4H, м), 2,50-2,39 (2H, м), 2,02 (3H, с), 1,89-1,77 (2H, м), 1,19 (3H, т, J=7,3 Гц).
28		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,62 (1H, дд, J=8,5, 4,9 Гц), 7,17 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 6,99 (1H, ддд, J=8,8, 8,8, 2,0 Гц), 5,92-5,88 (1H, м), 5,53-5,48 (1H, м), 3,27-3,16 (4H, м), 3,09-2,93 (3H, м), 2,43-2,32 (2H, м), 2,16-1,92 (9H, м), 1,86-1,69 (2H, м), 1,14 (3H, т, J=7,3 Гц).
29		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,99 (1H, с), 7,61 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,35 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,17 (1H, ддд, J=7,6, 7,6, 1,2 Гц), 7,12-7,06 (1H, м), 6,97 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,54 (1H, дд, J=16,5, 9,8 Гц), 6,21 (1H, д, J=17,1 Гц), 5,89 (1H, д, J=10,4 Гц), 3,46-3,34 (2H, м), 3,26 (2H, кв, J=7,1 Гц), 3,20-3,05 (2H, м), 2,93 - 2,81 (1H, м), 2,76-2,61 (2H, м), 2,43-2,22 (2H, м), 2,14-2,02 (2H, м), 1,99-1,79 (2H, м), 1,22 (3H, т, J=7,0 Гц).
30		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,57-7,46 (1H, м), 7,19 (1H, д, J=9,1 Гц), 6,52 (1H, дд, J=15,2, 9,1 Гц), 6,21 (1H, д, J=16,5 Гц), 5,91 (1H, д, J=8,5 Гц), 3,47-3,00 (8H, м), 2,79-2,60 (1H, м), 2,42-1,94 (9H, м), 1,22 (3H, т, J=7,0 Гц).

31		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,46 (1H, c), 7,42 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,34-7,29 (1H, м), 6,55 (1H, дд, $J=16,8$), 10,1 Гц), 6,20 (1H, д, $J=16,5$ Гц), 5,89 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 3,37-3,29 (2H, м), 3,25 (2H, кв, $J=7,1$ Гц), 3,12-3,00 (3H, м), 2,68-2,57 (2H, м), 2,44 (3H, c), 2,34-2,19 (2H, м), 2,14-2,01 (4H, м), 1,21 (3H, т, Дж=7,3 Гц).
32		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,62 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,26 (1H, дд, $J=8,2$, 1,5 Гц), 6,53 (1H, дд, $J=16,8$, 10,1 Гц), 6,20 (1H, д, $J=17,1$ Гц), 5,89 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 3,31 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 3,25 (2H, кв, $J=7,1$ Гц), 3,12-2,98 (3H, м), 2,66-2,56 (2H, м), 2,33-2,18 (2H, м), 2,12-1,98 (4H, м), 1,20 (3H, т, $J=7,0$ Гц).
33		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,73-7,69 (1H, м), 7,57-7,49 (2H, м), 7,30-7,25 (1H, м), 6,55 (1H, дд, $J=16,5$, 9,8 Гц), 6,20 (1H, д, $J=16,5$ Гц), 5,89 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 3,32 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 3,25 (2H, кв, $J=7,1$ Гц), 3,16-3,00 (3H, м), 2,61 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 2,34-2,19 (2H, м), 2,14-2,01 (4H, м), 1,21 (3H, т, $J=7,0$ Гц).
34		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,99 (1H, c), 7,50 (1H, дд, $J=8,8$, 5,2 Гц), 7,02 (1H, дд, $J=9,8$, 1,8 Гц), 6,93 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,85 (1H, дд, $J=9,1$, 9,1, 2,4 Гц), 6,53 (1H, дд, $J=16,8$, 10,1 Гц), 6,20 (1H, д, $J=16,5$ Гц), 5,90 (1H, д, $J=10,4$ Гц), 3,45-3,32 (2H, м), 3,26 (2H, кв,

		J=7,1 Гц), 3,21-3,00 (2H, м), 2,91-2,55 (3H, м), 2,39-1,99 (4H, м), 1,98-1,75 (2H, м), 1,22 (3H, т, J=7,0 Гц).
35		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,93 (1H, с), 7,37 (1H, дд, J=9,2, 4,3 Гц), 7,32 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 1H, ддд, J=8,9, 8,9, 2,4 Гц), 6,54 (1H, дд, J=16,8, 10,1 Гц), 6,20 (1H, д, J=16,5 Гц), 5,90 (1H, д, J=10,4 Гц), 4,43-4,31 (1H, м), 3,36-3,22 (4H, м), 3,17-3,04 (2H, м), 2,67-2,57 (2H, м), 2,38-2,22 (4H, м), 2,08-1,95 (2H, м), 1,21 (3H, т, J=7,0 Гц).
36		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,93 (1H, с), 7,40-7,35 (1H, м), 7,34-7,29 (1H, м), 7,16-7,09 (1H, м), 5,98 (1H, шс), 5,56 (1H, шс), 4,44-4,29 (1H, м), 3,42-3,26 (4H, м), 3,17-2,99 (2H, м), 2,72-2,55 (2H, м), 2,38-2,18 (4H, м), 2,08-1,93 (5H, м), 1,22 (3H, т, J=7,3 Гц).

Эталонный пример 37.

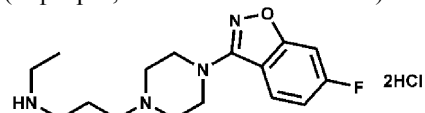
Дигидрохлорид 3-[4-(1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]-N-этилпропан-1-амина



В соответствии со способом, аналогичным эталонным примерам 18 и 21, указанное в заголовке соединение получают из 3-(пиперидин-4-ил)бензо[d]изоксазола.

Эталонный пример 38.

Дигидрохлорид N-этил-3-[4-(6-фтор-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил]пропан-1-амина



В соответствии со способом, подобным эталонным примерам 18 и 21, указанное в заголовке соединение получают из моногидрохлорида 6-фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензо[d]изоксазола.

Тест 1: оценка активности связывания с рецептором 5-HT_{2A} человека, рецептором 5-HT₇ человека и рецептором D₂ человека.

Аффинность связывания настоящего соединения с рецептором 5-HT_{2A} человека, рецептором 5-HT₇ человека и рецептором D₂ человека измеряют с помощью следующих процедур.

Фракцию клеточной мембраны CHO, в которой экспрессируется рецептор 5-HT_{2A} человека, рецептор 5-HT₇ человека или рецептор D₂ человека, приобретают у PerkinElmer, Inc. В тесте для оценки аффинности связывания, тестируемое соединение растворяют в диметилсульфоксиде (ДМСО), и каждый образец мембраны рецептора, разведенный в буфере, смешивают с [3H]Кетансерином, [3H]SB-269970 или [3H]Спипероном (все приобретены у PerkinElmer, Inc.) для 5-HT_{2A} рецептора, 5-HT₇ рецептора или D₂ рецептора, соответственно. Каждую смесь инкубируют при комнатной температуре в течение 60 мин. Неспецифическое связывание с рецепторами получают в результате теста на конкурентное связывание в присутствии 10 мкмоль/л 8-ОН-DPAT, 10 мкмоль/л Миансерина или 10 мкмоль/л Спиперона, соответственно. Радиоактивность, вызванную связыванием с рецепторами, измеряют с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика (PerkinElmer, Inc.) и рассчитывают 50% ингибирующую концентрацию. Значение K_i оценивают по константе диссоциации, которую рассчитывают из тестов насыщенного связывания, и концентрации субстрата, и его используют в качестве показателя аффинности связывания. Результаты показаны в следующей таблице.

Пример	5-НТ _{2А} Ки (нмоль/л)	5-НТ ₇ Ки (нмоль/л)	D ₂ Ки (нмоль/л)	D ₂ Ки/ 5-НТ _{2А} Ки	D ₂ Ки/ 5-НТ ₇ Ки
1	2,0	2,5	226	113	89
2	2,1	9,3	>1000	>483	>108
3	4,7	5,2	>1000	>212	>192
4	0,4	0,7	267	738	390
5	0,6	2,4	116	191	48
6	0,8	5,7	278	364	49
7	0,2	1,0	79	519	80
8	1,4	6,2	294	216	47
9	0,4	1,6	<100	<231	<64
10	1,7	2,7	<100	<59	<38
11	1,5	5,2	<100	<68	<19
12	1,7	6,9	711	425	103
13	4,6	20,3	>1000	>217	>49
14	5,5	14,6	>1000	>183	>68
15	4,8	26,4	>1000	>208	>38
16	2,5	5,9	389	157	66
17	0,8	4,9	155	187	31
18	2,5	3,7	198	79	53
19	1,3	2,3	105	81	46
20	0,5	1,5	46	96	31
21	3,4	3,4	>1000	>296	>295
22	2,1	5,8	528	252	91
23	1,8	7,9	>1000	>552	>127
24	1,1	1,1	<100	<95	<91
25	6,4	7,7	1389	217	182
26	58,0	22,1	>10000	>172	>453
27	10,3	11,1	2164	210	195
28	2,2	10,0	<100	<45	<10
29	1,1	2,6	146	135	55
30	0,8	6,6	153	184	23

046822

31	1,0	1,2	89	91	77
32	97,0	109,7	>10000	>103	>91
33	0,3	1,6	55	200	34
34	0,6	4,6	247	386	53
35	1,5	3,8	<100	<67	<27
36	0,9	1,0	80	93	84
37	0,9	1,1	<100	<110	<94
38	8,3	9,6	352	42	36
39	0,8	0,7	<100	<126	<137
40	1,1	1,2	214	202	185
41	4,6	1,8	<100	<22	<57
42	2,1	2,5	74	35	30
43	1,1	4,3	<100	<87	<23
44	0,5	3,2	<100	<194	<31
45	15,0	22,6	>300	>20	>13
46	0,9	4,2	75	80	18
47	2,8	8,9	457	166	51
48	0,6	2,7	80	134	30
49	9,8	22,6	>1000	>102	>44
50	4,0	13,5	>1000	>252	>74
51	2,7	1,9	309	113	164
52	298,2	332,6	>10000	>34	>30
53	1,1	1,4	<100	<92	<71
54	2,0	2,6	116	58	45
55	1,1	0,1	78	69	890
56	1,2	0,4	<100	<86	<254
57	1,6	8,7	210	128	24
58	53,2	19,4	>1000	>19	>52
59	44,7	13,6	>1000	>22	>74
60	19,9	24,3	>1000	>50	>41
61	10,9	12,7	514	47	41
62	0,5	2,8	104	192	37

63	3,1	6,9	532	172	77
64	1,5	2,4	348	228	147
65	4,0	7,6	195	48	26
66	0,8	5,4	212	273	40
67	6,1	0,9	<100	<16	<110
68	9,9	48,5	910	92	19
69	0,6	1,5	<100	<165	<65
70	2,0	3,7	52	26	14
71	2,2	6,2	223	99	36
72	1,6	10,6	<100	<61	<9
73	5,7	14,4	205	36	14
74	2,4	6,8	138	57	20
75	1,0	3,6	124	127	34
76	7,2	14,4	193	27	13

Тест 2: оценка антагонистической активности рецептора 5-HT_{2A} человека и рецептора 5-HT₇ человека.

Экворин, белок Gα 16 и каждый рецептор временно экспрессируют в клетках CHO-K1 (яичники китайского хомяка). Клетки культивируют в CO₂ инкубаторе при 37°C в течение ночи, высевают в 384-луночный планшет и выдерживают при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляют каждое соединение, растворенное в ДМСО, и изменения в люминесценции измеряют с помощью системы поддержки скрининга для поиска лекарственных средств FDSS/μCELL (Hamamatsu Photonics KK). Что касается антагонистической активности, то ингибирующую активность каждого соединения рассчитывают, принимая за 100% уровень люминесценции лунок, в которые добавляют 10 мкмоль/л эндогенного лиганда. Результаты показаны в следующей таблице.

Пример	Антагонистическая активность 5-НТ _{2A}	Антагонистическая активность 5-НТ ₇
	IC ₅₀ (нмоль/л)	IC ₅₀ (нмоль/л)
1	8	37
2	12	94
3	62	95
4	44	31
5	9	66
6	48	66
7	8	11
8	26	8
9	15	8
10	40	9
11	9	67
12	78	82
13	76	81
14	79	82
15	60	86
16	59	90
17	49	66
18	58	72
19	76	61
20	19	48
21	73	68
22	738	40
23	277	68
24	7	41
25	90	26
26	843	71
27	64	73
28	95	80
29	39	99

30	45	39
31	55	64
32	890	73
33	8	59
34	6	78
35	33	81
36	13	82
37	21	66
38	756	59
39	8	9
40	9	2
41	7	7
42	8	9
43	9	82
44	10	77
45	640	49
46	9	83
47	94	43
48	10	18
49	633	16
50	49	81
51	57	62
52	946	177
53	72	44
54	31	1
55	7	3
56	7	6
57	56	100
58	3643	103
59	5888	62
60	819	72
61	94	15

62	53	28
63	65	46
64	44	101
65	103	81
66	37	70
67	94	72
68	949	91
69	745	85
70	67	9
71	25	78
72	42	8
73	68	81
74	68	77
75	306	80
76	551	65

Тест 3-1: тест на метаболическую стабильность в микросомах печени человека.

Метаболическую стабильность соединения по настоящему изобретению в микросомах печени человека оценивают, как указано ниже. Микросомы печени человека получают от Xenotech. Микросомы печени человека, NADPH и каждое тестируемое соединение смешивают в 25 ммоль/л фосфатном буферном растворе (pH 7,4) до достижения следующих концентраций, как показано ниже, и смесь инкубируют при 37°C в течение 30 мин.

Микросома печени человека: 0,1 мг/мл.

NADPH: 3,2 ммоль/л.

Тестируемое соединение: 0,1 мкмоль/л.

Остаточное отношение тестируемого соединения в каждом образце через 30 мин измеряют с помощью ЖХ-МС, и метаболическую стабильность в микросомах печени человека рассчитывают по следующей формуле.

Метаболическая стабильность в микросомах печени человека (мл/мин/мг белка) = $-LN$ (остаточное отношение)/30/0,1.

Результаты представлены в следующей таблице.

Пример	Метаболическая стабильность в микросомах печени человека (мл/мин/мг белка)	Пример	Метаболическая стабильность в микросомах печени человека (мл/мин/мг белка)
1	<0,05	40	<0,05
2	<0,05	41	<0,05
3	<0,05	42	<0,05
4	<0,05	43	<0,05
5	0,186	44	<0,05
6	0,053	45	<0,05
7	0,08	46	<0,05
8	0,108	47	<0,05
9	<0,05	48	<0,05
10	<0,05	49	<0,05
11	<0,05	50	<0,05
12	0,089	51	<0,05
13	0,054	53	<0,05
16	<0,05	54	<0,05
17	<0,05	55	0,059
18	<0,05	56	<0,05
19	<0,05	57	0,06
20	<0,05	58	<0,05
21	<0,05	59	0,079
22	<0,05	61	<0,05
23	<0,05	62	<0,05
24	<0,05	63	<0,05
25	<0,05	64	0,097
26	<0,05	65	<0,05
27	<0,05	66	<0,05
29	<0,05	67	<0,05
30	<0,05	68	<0,05
31	<0,05	69	<0,05
3 3	0,268	70	<0,05
34	<0,05	71	<0,05
35	<0,05	72	0,057
36	<0,05	74	<0,05
37	<0,05	75	<0,05
38	<0,05	76	<0,05
39	<0,05		

Тест 3-2: тест на метаболическую стабильность в микросомах печени человека.

Для более точной оценки метаболической стабильности в микросомах печени человека, метаболи-

ческую стабильность соединения по настоящему изобретению в микросомах печени человека оценивают при подходящей концентрации микросом печени человека, как указано ниже. Микросомы печени человека получают от Xenotech. Микросомы печени человека, NADPH и каждое испытываемое соединение смешивают в 25 ммоль/л фосфатном буферном растворе (pH 7,4) до достижения следующих концентраций, как показано ниже, и смесь инкубируют при 37°C в течение 60 мин.

Микросомы печени человека: 0,5 или 1,0 мг/мл.

NADPH: 3,2 ммоль/л.

Тестируемое соединение: 0,1 мкмоль/л.

Остаточное отношение тестируемого соединения в каждом образце через 30 или 60 мин измеряют с помощью ЖХ-МС, и метаболическую стабильность в микросомах печени человека рассчитывают по следующей формуле.

Метаболическая стабильность в микросомах печени человека (мл/мин/мг белка) = $-LN$ (остаточное отношение)/время реакции/концентрация микросом печени человека.

Результаты представлены в следующей таблице.

Пример _	Метаболическая стабильность в микросомах печени человека (мл/мин/мг белка)
16	0,018
17	0,0025
51	0,016

Тест 4: прогностическое тестирование периода полувыведения у человека.

Период полувыведения настоящего соединения из организма человека прогнозируют, как указано ниже.

Настоящее соединение внутривенно вводят крысе в виде водного раствора 0,01 моль/л хлористоводородной кислоты. Кровь собирают через 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 6 и 24 ч после введения. Плазму получают из собранной крови, концентрацию лекарственного средства в плазме измеряют с помощью ЖХ-МС, и объем распределения крысы рассчитывают по переходу концентрации.

Долю несвязанной фракции настоящего соединения в сыворотке крови человека или крысы измеряют способом равновесного диализа.

Период полужизни у человека рассчитывают в соответствии со следующей формулой с использованием результатов объема распределения у крыс, доли несвязанных фракций в сыворотке человека или крысы, и метаболической стабильности в микросомах печени человека, полученной в тесте 3-2.

Объем распределения у человека = объем распределения у крысы × долю несвязанной фракции в сыворотке человека/долю несвязанной фракции в сыворотке крысы

Печеночный клиренс у человека = (печеночный кровоток человека × долю несвязанной фракции в сыворотке человека × 56,7 × метаболическую стабильность в микросомах печени человека) / (печеночный кровоток человека + доля несвязанной фракции в сыворотке человека × 56,7 × метаболическую стабильность в микросомах печени человека)

Период полужизни у человека = $0,693 \times$ объем распределения у человека / печеночный клиренс у человека.

Результаты представлены в следующей таблице.

Пример	Прогнозируемый период полужизни (ч)
16	3
17	27
51	6

Тест 5: оценка ингибирующей активности для канала hERG.

Ингибиторную активность соединения по настоящему изобретению в отношении канала hERG измеряют способом фиксации потенциала цельных клеток с автоматической системой фиксации потенциала с использованием клеток CHO, в которых принудительно экспрессируют канал hERG, участвующий в быстро активируемом калиевом токе замедленного выпрямления (I_{Kr}) у человека.

Получение клеточной суспензии.

hERG - CHO клетки, купленные у ChanTest Corp., культивируют в CO₂-инкубаторе при 37°C, и незадолго до измерения тока hERG отделяют их колбы с трипсином для приготовления клеточной суспензии.

Получение раствора.

Внеклеточную и внутриклеточную жидкости, используемые для измерения, готовят следующим образом.

Внеклеточная жидкость: 2 ммоль/л CaCl_2 , 1 ммоль/л MgCl_2 , 10 ммоль/л HEPES, 4 ммоль/л KCl, 145 ммоль/л NaCl, 10 ммоль/л глюкозы.

Внутриклеточная жидкость: 10 ммоль/л HEPES, 10 ммоль/л EGTA, 20 ммоль/л KCl, 130 ммоль/л KF.

Раствор тестируемого соединения: тестируемое соединение растворяют в ДМСО для достижения концентрации 2 ммоль/л или 20 ммоль/л, чтобы приготовить раствор тестируемого соединения. Раствор испытуемого соединения дополнительно разводят в 200 раз внеклеточной жидкостью и серийно разбавляют внеклеточной жидкостью для приготовления раствора тестируемого соединения в каждой концентрации, необходимой для расчета значения IC_{50} ингибирования hERG.

Измерение значения тока и анализ данных.

Клеточную суспензию, внеклеточную жидкость, внутриклеточную жидкость и измерительный планшет помещают в автоматическую систему фиксации потенциала, и ток hERG измеряют способом фиксации потенциала цельных клеток. Протокол напряжения следующий: исходный потенциал доводят до -80 мВ, деполяризующий импульс подают от -50 мВ до +20 мВ в течение 5 с, реполяризующий импульс подают при -50 мВ в течение 5 с, затем потенциал возвращают к исходному потенциалу. Интервал каждого импульса составляет 15 с. Анализ данных проводят с помощью программного обеспечения Qube Assay (Sophion Sophion). Тестирование проводят путем пошагового применения 4 концентраций каждого тестируемого соединения, и в качестве оцениваемых данных, определяют среднее значение максимальных пиковых хвостовых токов, которые получают из последних 3 стимуляций в каждой концентрации. На основе текущей скорости ингибирования для предварительно подаваемого тока при каждой концентрации каждого тестируемого соединения, значение IC_{50} рассчитывают по уравнению Хилла с помощью программного обеспечения.

Результаты представлены в следующей таблице.

Пример	hERG IC ₅₀ (мкмоль/л)	hERG ингибирующая IC ₅₀ (нмоль/л)/5-HT _{2A} Ki (нмоль/л)	hERG ингибирующая IC ₅₀ (нмоль/л)/5-HT ₇ Ki (нмоль/л)
1	4,8	2401	1896
2	7,4	3575	796
3	>10	>2122	>1922
4	7,1	19617	10367
5	1,1	1810	455
6	1,5	1958	265
7	3,5	22975	3526
8	4,2	3088	677
9	5,4	12480	3453
10	3,6	2135	1351
11	10,5	7172	2034
12	2,2	1313	319
13	2,9	629	143
14	9,6	1754	656
16	4,8	1939	814
17	2,8	3381	567
18	4,1	1637	1097
19	>10	>7705	>4405
20	4,2	8787	2849
21	15,3	4529	4520
22	>10	>4475	>1726
23	>10	>5520	>1266
24	5,5	5203	4988
25	>10	>1563	>1307
26	>10	>172	>453
27	>10	>968	>899
29	0,9	830	341
30	1,2	1441	182
31	3,1	3169	2694

33	2,2	8013	1374
34	7,3	11440	1578
35	4,3	2888	1143
36	1,3	1504	1361
37	>10	>10968	>9375
38	>10	>1200	>1036
39	4,7	5934	6462
40	9,9	9377	8589
41	6,7	1461	3821
42	6,4	3022	2583
43	7,0	6091	1613
44	6,4	12428	1977
45	>10	>665	>442
46	5,7	6053	1373
47	5,4	1954	607
48	2,9	4870	1090
49	>10	>1017	>442
50	6,2	1563	458
51	6,9	2536	3665
53	7,2	6616	5125
54	7,4	3685	2855
55	7,4	6575	84634
56	2,1	1805	5341
57	6,2	3785	717
58	>10	>188	>516
59	>10	>224	>738
61	>10	>916	>790
62	5,4	9970	1944
63	14,5	4677	2101
64	>10	>6551	>4214
65	>10	>2477	>1314
66	>10	>12871	>1865
67	>10	>1632	>11030
69	>10	>16548	>6545
70	>10	>4913	>2739
71	>10	>4452	>1624
72	9,9	6029	933
74	6,7	2795	991
75	3,8	3881	1051
76	>10	>1394	>697

Тест 6: тестирование выработки условного рефлекса в связи с переживанием чувства страха.

Используют самцов крыс SD. Для получения раствора для введения, тестируемое соединение растворяют в 0,01 моль/л хлористоводородной кислоты и используют водный раствор.

Тестирование выработки условного рефлекса в связи с переживанием чувства страха проводят, как указано ниже, с использованием Image J FZ2 для контекстуального и направляющего тестирования выработки условного рефлекса в связи с переживанием чувства страха от O'HARA & CO., LTD.

Животное помещают в камеру, снабженную изображением J FZ2 для Контекстуального и направляющего тестирования выработки условного рефлекса в связи с переживанием чувства страха, и применяют электрическую стимуляцию 7 раз при силе тока 0,5 мА в течение 10 с. Затем крысу осторожно извлекают из камеры, и на следующий день подкожно вводят раствор для введения (растворитель или раствор тестируемого соединения), через 30 мин животное помещают в камеру. В качестве результата теста используют долю времени реакции замирания с момента помещения животного в камеру до 300 с спустя.

Анализ результатов теста проводят следующим образом.

Параметрическое множественное сравнение Даннета проводят и в группе введения тестируемого соединения, и в группе введения растворителя (уровень значимости: 5% с обеих сторон). Когда группа, получавшая тестируемое соединение, показывает значительное снижение времени реакции замораживания по сравнению с группой, получавшей растворитель, считается, что она проявляет анксиолитический эффект.

Результаты этого теста с использованием соединения из примера 17 показаны на фиг. 1.

Тест 7: измерение количества высвобождаемой глутаминовой кислоты в мозге крысы.

Канюлю помещают в положение в префронтальной коре у самцов крыс Wistar, и крысу подвергают тесту после периода восстановления в течение, по меньшей мере, 1 недели.

Для калибровки биосенсора используют 5 мМ раствор глутаминовой кислоты и 100 мМ раствор аскорбиновой кислоты. Высвобожденную глутаминовую кислоту измеряют с помощью откалиброванного биосенсора. Измерение начинают через 12 и более ч после введения биосенсора в направляющую канюлю. После введения тестируемого соединения, измерение проводят в течение 2 ч или более.

В качестве стандарта используют среднее количество высвобождаемой глутаминовой кислоты за 30 мин до введения, и площадь под кривой рассчитывают через 2 ч после введения. Данные группы введения соединения сравнивают с данными группы введения растворителя.

Средние значения для каждой группы сравнивают с помощью параметрического критерия множественного сравнения Даннета, и когда группа, получавшая тестируемое соединение, показывает значительно более высокое значение по сравнению с группой, получавшей растворитель, это считается проявлением стимулирующего эффекта высвобождения глутаминовой кислоты (уровень значимости: 5% с обеих сторон).

Результаты этого теста с использованием соединения из примера 17 показаны на фигуре 2.

Тест 8: оценка активности связывания с рецептором, связанным с побочным эффектом.

Аффинность связывания настоящего соединения с рецептором, связанным с побочным эффектом, таким как адрениnergический рецептор $\alpha 1A$, можно измерить следующим способом.

Оценочный тест на связывание проводят следующим образом с фракцией клеточной мембраны СНО, в которой экспрессируется рецептор-мишень человека. Смешивают тестируемое соединение, растворенное в диметилсульфоксиде (ДМСО), каждый образец мембраны рецептора, разведенный буфером, и [3H]-меченый лиганд, который имеет сильную аффинность связывания с каждым рецептором-мишенью. Каждую смесь инкубируют при комнатной температуре, быстро добавляют на фильтровальную пластину из стекловолокна (Multiscreen FB, Millipore, Inc.) и фильтруют под вакуумом. Оставшуюся на фильтре радиоактивность измеряют с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика (PerkinElmer, Inc.). Скорость ингибирования связывания рассчитывают по следующей формуле. Вместо тестируемого соединения для расчета количества неспецифического связывания с образцом мембраны рецептора используют контрольное соединение, обладающее сильной аффинностью связывания с рецептором-мишенью.

Скорость ингибирования связывания с рецептором-мишенью (%) = $100 - 100 \times \left\{ \frac{\text{Количество связывания } [^3H]\text{-меченого лиганда в присутствии тестируемого соединения}}{\text{Количество связывания } [^3H]\text{-меченого лиганда в присутствии 10 мкмоль/л контрольного соединения}} \right\} / \left\{ \frac{\text{Количество связывания } [^3H]\text{-меченого лиганда в отсутствие тестируемого соединения}}{\text{Количество связывания } [^3H]\text{-меченого лиганда в присутствии 10 мкмоль/л контрольного соединения}} \right\}$.

Тест 9: оценка внутримозговой переносимости (тест на внутримозговую переносимость у крыс).

В этом тесте, способность настоящего соединения к внутримозговому переносу оценивают следующим способом. Настоящие соединения вводят подкожно в виде раствора в солевом растворе, или перорально в виде суспензии в метилцеллюлозе 7-недельным крысам SD или WKY. Плазму и головной мозг собирают через 0,5 ч, 1 или 2 ч после введения для измерения концентрации лекарственного средства в плазме и головном мозге с помощью ЖХ-МС.

Скорость связывания настоящего соединения с белком плазмы и мозга измеряют способом равно-

весного диализа.

Кр, иц, мозг (соотношение концентраций несвязанного лекарственного средства в головном мозге/плазме) можно рассчитать путем применения концентраций соединения в плазме и головном мозге и скорости связывания с плазмой и мозговым белком, полученных в результате вышеуказанного теста, в следующей формуле.

Кр, иц, мозг = (концентрация соединения в головном мозге × (100 - скорость связывания с белком мозга (%)) / 100) / (концентрация соединения в плазме × (100 - скорость связывания с белком плазмы (%)) / 100).

Результаты теста 9 показаны в следующей таблице.

Пример	Кр, иц, мозг	Пример	Кр, иц, мозг
2	0,35	21	0,54
16	1,32	23	1,47
17	0,58	41	0,63
18	0,56	51	1,26
19	0,33	63	0,35

Тест 10: оценка гепатотоксического риска (анализ улавливания дансилглутатиона (dGSH)).

Настоящее соединение метаболизируют в микросомах печени, и из полученного метаболита определяют реактивный метаболит, который реагирует с дансилглутатионом (dGSH), и определяют его количество следующим способом. Измерения проводят с помощью скринингового робота (Tecan) для метаболической реакции, и с помощью системы UPLC для обнаружения флуоресценции (Waters) для концентрации связывания метаболита с dGSH.

Получение раствора.

Настоящее соединение растворяют в ДМСО с получением раствора тестируемого соединения с концентрацией 10 ммоль/л. Для приготовления раствора микросом, смешивают 7,6 мл калий-фосфатного буфера (500 ммоль/л, pH 7,4), 1,9 мл микросом печени человека (Xenotech, 20 мг белка/мл) и 1,27 мл чистой воды. К 3,78 мл раствора микросом добавляют 0,67 мл чистой воды для приготовления раствора микросом (dGSH (-)). К 6,48 мл раствора микросом добавляют 1,14 мл раствора dGSH (20 ммоль/л) для приготовления раствора микросом (dGSH (+)). 80,9 мг NADPH растворяют в 30 мл чистой воды для приготовления раствора кофактора. 33 мг трис(2-карбоксиил)фосфина (TECP) растворяют в 115 мл метанола для приготовления раствора для остановки реакции.

Реакция.

12 мкл раствора тестируемого соединения смешивают с 388 мкл чистой воды и смесь распределяют по 50 мкл в каждую из 6 лунок 96-луночного планшета. 6 лунок разделяют на 3 группы по 2 лунки, каждую из которых называют "реакционной группой", "непрореагировавшей группой" и "группой, не содержащей dGSH". В "реакционную группу" и "непрореагировавшую группу" добавляют раствор микросом (dGSH (+)), и в "группу, не содержащую dGSH" добавляют раствор микросом (dGSH (-)) по 50 мкл каждого. В "реакционную группу" и "группу, не содержащую dGSH" добавляют раствор кофактора, и в "непрореагировавшую группу" добавляют чистую воду по 50 мкл каждого. После инкубации при 37°C в течение 60 мин добавляют по 450 мкл каждого раствора для остановки реакции, чтобы остановить реакцию. В "реакционную группу" и "группу, не содержащую dGSH" добавляют чистую воду, и в "непрореагировавшую группу" добавляют раствор кофактора по 50 мкл каждого. Планшет охлаждают при -20°C в течение 1 ч, и растворы центрифугируют (4000 об/мин, 10 мин). Супернатанты собирают в другой планшет и подвергают анализу.

Анализ.

Концентрацию связывания метаболита с dGSH измеряют в следующих условиях с использованием системы UPLC для обнаружения флуоресценции.

Колонка: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1 × 10 мм.

Элюент: А, 0,2% водная муравьиная кислота; В, 0,2% муравьиная кислота/ацетонитрил.

Градиент: В, 20% (0 мин) → 70% (9,33 мин) → 90% (10,63 мин) → 20% (11 мин) → 20% (14 мин).

Интенсивность флуоресценции корректируют композицией органического растворителя во время элюирования, поскольку интенсивность флуоресценции меняется в зависимости от композиции органического растворителя.

Результаты теста 10 показаны в следующей таблице.

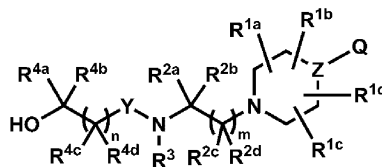
Пример	Метаболит- dGSH концентрация связывания (мкМ)	Пример	Метаболит- dGSH концентрация связывания (мкМ)
1	НПО	39	НПО
2	0,127	40	0,125
3	НПО	41	НПО
4	0,165	42	НПО
5	НПО	43	0,177
6	НПО	44	0,096
7	НПО	45	НПО
8	0,223	46	0,156
9	НПО	47	НПО
10	НПО	48	НПО
11	НПО	49	0,45
12	НПО	50	НПО
13	0,214	51	НПО
14	0,089	53	0,063
16	НПО	54	НПО
17	НПО	55	0,057
18	НПО	56	0,514
19	0,175	57	НПО
20	1,661	58	НПО
21	0,133	59	НПО
22	0,509	61	НПО
23	0,173	62	0,857
24	7,645	63	0,268
25	НПО	64	0,432
26	НПО	65	0,112
27	НПО	66	0,222
29	0,091	67	0,113
30	0,101	69	НПО
3 1	НПО	70	0,257
33	НПО	71	0,132
34	0,268	72	0,147
35	0,153	74	НПО
36	0,161	75	НПО
37	0,108	76	НПО
38	НПО		
(НПО означает ниже предела обнаружения.)			

Промышленная применимость

Соединение по настоящему изобретению проявляет антагонистическую активность в отношении рецептора серотонина 5-HT_{2A} и рецептора серотонина 5-HT₇, и, следовательно, данное соединение применимо в качестве лекарственного средства для лечения нервно-психиатрических заболеваний.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (1)



(1)

или его фармацевтически приемлемая соль; где

Z представляет собой атом азота или -CR^A-;

Y представляет собой карбонил или сульфонил;

m равно 1 или 2;

n равно 0, 1 или 2;

при условии, что, когда Y представляет собой сульфонил, n не равно 0;

R^A представляет собой водород;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} каждый независимо представляет собой водород;

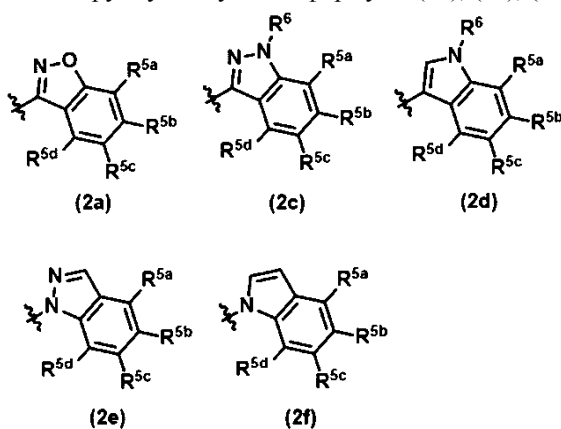
R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} каждый независимо представляет собой водород;

R³ представляет собой C₁₋₆алкил, где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из циано и C₃₋₈циклоалкила;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} и R^{4d} каждый независимо представляет собой, и каждый из R^{4c} или каждый из R^{4d} независимо представляет собой, когда R^{4c} или R^{4d} присутствуют во множестве, водород, C₁₋₆алкил, где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными заместителями от 1 до 5, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилового эфира и amino, необязательно замещенными одинаковыми или разными 1 или 2 C₁₋₆алкилами, где алкил может быть необязательно замещен оксо, C₂₋₆алкинила или amino, где amino может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1 или 2 C₁₋₆алкилами; при условии, что, когда любые два из R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} и R^{4d}, каждый независимо, представляют собой указанный C₁₋₆алкил, они могут быть объединены вместе с атомом углерода или атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 3-6-членного насыщенного циклоалкила или 4-6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один гетероатом, выбранный из азота и кислорода, где, когда указанные C₁₋₆алкильные группы имеют заместитель, этот заместитель может быть включен в качестве члена кольца циклоалкила или гетероцикла;

при условии, что, когда Y представляет собой сульфонил и n равно 1, любой из R^{4c} или R^{4d} представляет собой водород; и когда Y представляет собой сульфонил и n равно 2, любой из R^{4c} или R^{4d}, который связывается с атомом углерода, соседним к Y, представляет собой водород; и

кольцо Q представляет собой группу следующей формулы (2a), (2c), (2d), (2e) или (2f)



где R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} каждый независимо представляет собой водород, галоген или C₁₋₆алкил; и R⁶ представляет собой водород.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что m равно 1.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R³ представляет собой C₁₋₆алкил.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем,

что Z представляет собой $-CR^A-$.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{5a} , R^{5c} и R^{5d} представляют собой водород.

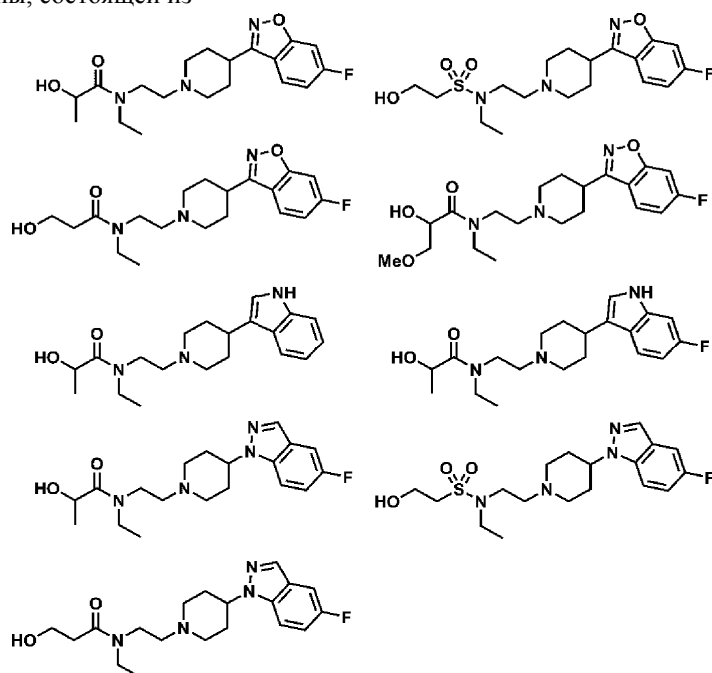
6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} каждый независимо друг от друга, и каждый из R^{4c} или каждый из R^{4d} независимо представляет собой, когда R^{4c} или R^{4d} присутствуют во множестве, водород или C_{1-6} алкил, где алкил может быть необязательно замещен одинаковыми или разными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы и C_{1-6} алкокси.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что n равно 0 или 1.

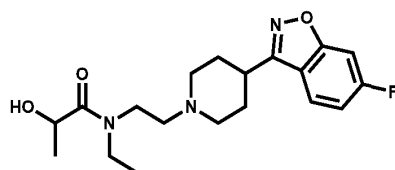
8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Y представляет собой карбонил.

9. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Y представляет собой сульфонил.

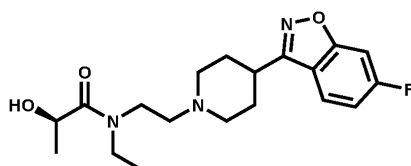
10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из



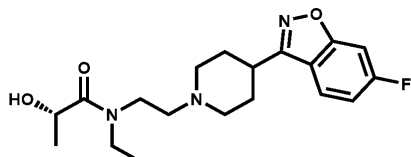
11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, представленное следующей формулой



12. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, представленное следующей формулой

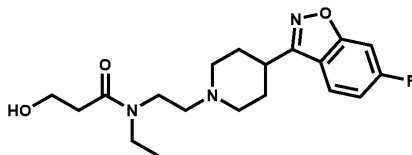


13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, представленное следующей формулой

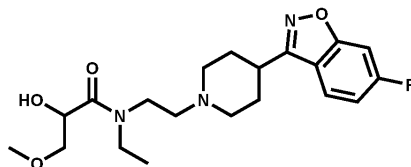


14. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, представленное следующей

формулой



15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, представленное следующей формулой



16. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

17. Лекарственное средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, содержащее соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

18. Лекарственное средство по п.17, отличающееся тем, что психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой органические, в том числе симптоматические, психические нарушения.

19. Лекарственное средство по п.18, отличающееся тем, что органические, в том числе симптоматические, психические нарушения включают болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию при болезни Паркинсона, психические нарушения, обусловленные поражением головного мозга или дисфункцией головного мозга и физическим заболеванием.

20. Лекарственное средство по п.17, отличающееся тем, что психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой шизофрению, биполярное расстройство, расстройство сна, расстройство аутистического спектра, глубокую депрессию, резистентную к лечению депрессию или связанный с ним психопатический симптом или слабоумие, ассоциированное с болезнью Альцгеймера или болезнью Паркинсона.

21. Способ лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

22. Применение соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы.

23. Применение соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы.

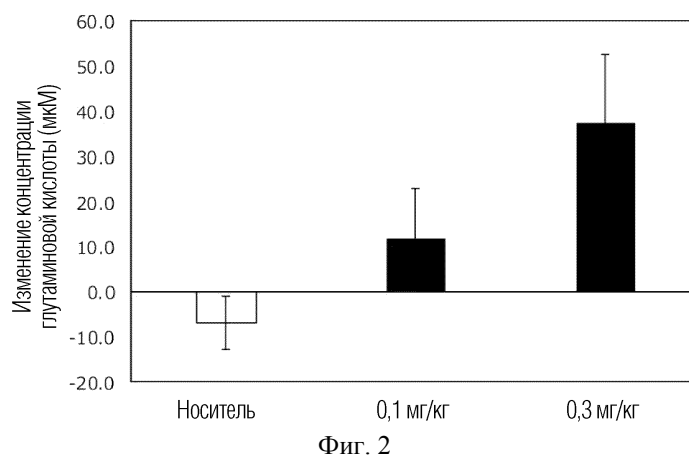
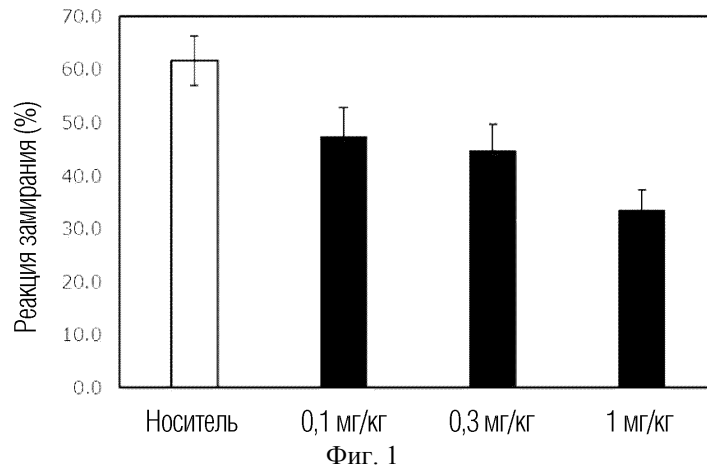
24. Лекарственное средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, содержащее соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации, по меньшей мере, с одним лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из лекарственного средства для лечения нарушения развития, антипсихотического лекарственного средства и лекарственного средства от шизофрении, лекарственного средства для лечения биполярного расстройства, антидепрессанта, противотревожного лекарственного средства, лекарственного средства для лечения обсессивно-компульсивного расстройства, лекарственного средства для лечения стрессового расстройства, лекарственного средства для лечения расстройства настроения, лекарственного средства для лечения расстройства пищевого поведения, лекарственного средства для лечения расстройств сна, лекарственного средства для лечения сексуальной дисфункции, лекарственного средства для лечения наркозависимости, лекарственного средства для лечения слабоумия, лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов, связанных с деменцией, лекарственного средства, улучшающего мозговой метаболизм и кровообращение, лекарственного средства для лечения двигательного расстройства, анальгетика, противозипилептического лекарственного средства, противосудорожного лекарственного средства, лекарственного средства от мигрени, анестетика и стимулятора ЦНС.

25. Лекарственное средство по п.24, где нарушение развития представляет собой расстройство аутистического спектра или синдром дефицита внимания с гиперактивностью, стрессовое расстройство представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство, расстройство сна представляет собой бессонницу, нарколепсию, синдром апноэ во сне или расстройство циркадного ритма, слабоумие представляет собой Болезнь Альцгеймера, и двигательное расстройство представляет собой болезнь Паркинсона.

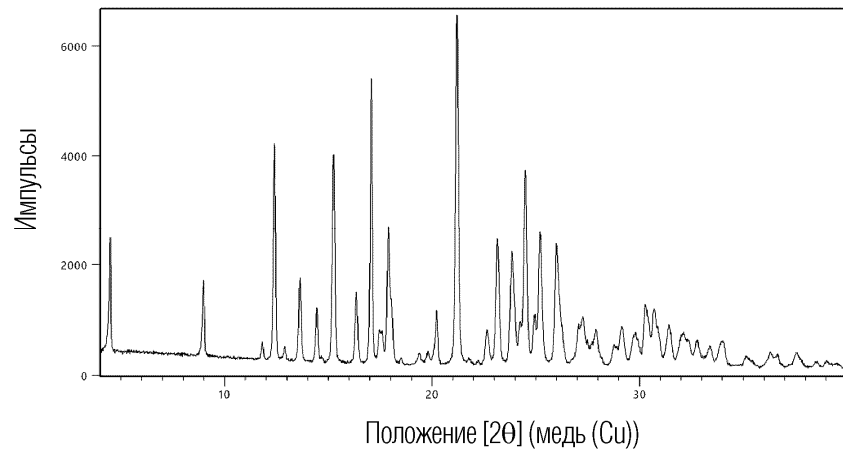
26. Лекарственное средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной

нервной системы, содержащее соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, где лекарственное средство используют для лечения одновременно, по меньшей мере, с одним лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из лекарственного средства для лечения нарушения развития, антипсихотического лекарственного средства и лекарственного средства от шизофрении, лекарственного средства для лечения биполярного расстройства, антидепрессанта, противотревожного лекарственного средства, лекарственного средства для лечения обсессивно-компульсивного расстройства, лекарственного средства для лечения стрессового расстройства, лекарственного средства для лечения расстройства настроения, лекарственного средства для лечения расстройства пищевого поведения, лекарственного средства для лечения расстройств сна, лекарственного средства для лечения сексуальной дисфункции, лекарственного средства для лечения наркозависимости, лекарственного средства для лечения слабоумия лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов, связанных с деменцией, лекарственного средства, улучшающего мозговой метаболизм и кровообращение, лекарственного средства для лечения двигательного расстройства, анальгетика, противоэпилептического лекарственного средства, противосудорожного лекарственного средства, лекарственного средства от мигрени, анестетика и стимулятора ЦНС.

27. Лекарственное средство по п.26, где нарушение развития представляет собой расстройство аутистического спектра или синдром дефицита внимания с гиперактивностью, стрессовое расстройство представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство, расстройство сна представляет собой бессонницу, нарколепсию, синдром апноэ во сне или расстройство циркадного ритма, слабоумие представляет собой болезнь Альцгеймера, и двигательное расстройство представляет собой болезнь Паркинсона.



046822



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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