

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392852 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.15

(22) Дата подачи заявки  
2022.04.08

(51) Int. Cl. A61K 31/335 (2006.01)  
A61K 31/357 (2006.01)  
C07D 313/10 (2006.01)  
C07D 313/12 (2006.01)  
A61K 31/4353 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ ТААР1 И СЕРОТОНИНА, И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/173,368

(32) 2021.04.10

(33) US

(86) PCT/US2022/071613

(87) WO 2022/217265 2022.10.13

(71) Заявитель:

СУНОВИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНК. (US)

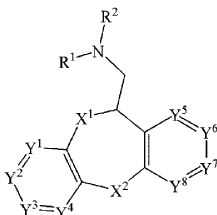
(72) Изобретатель:

Ходжеттс Кевин Джулиан, Се Линхун  
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе представлено соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где значения переменных (например, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup> и Y<sup>8</sup>) являются такими, как раскрыто в данном документе. Также в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, и способы применения соединений, их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций на основе вышеуказанного, например, для лечения неврологического или психиатрического заболевания или нарушения.

A1

202392852

202392852

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579561EA/023

### МОДУЛЯТОРЫ ТААР1 И СЕРОТОНИНА, И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Родственные заявки

[1] Данная заявка испрашивает преимущество согласно предварительной заявке на патент США № 63/173368, поданной 10 апреля 2021 года. Все идеи данной заявки включены в данный документ посредством ссылки.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] Настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям на их основе и способам их применения, в том числе способам лечения неврологического или психиатрического заболевания или нарушения.

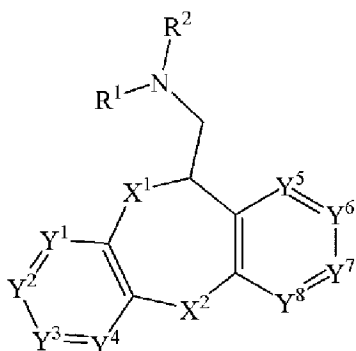
#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Средства лечения неврологических или психиатрических заболеваний и нарушений, как правило, нацеливаются на определенные сайты нейротрансмиттеров. Например, дофаминовый рецептор D<sub>2</sub> был основной мишенью как в случае типичных, так и в случае атипичных антипсихотических средств, применяемых для лечения ряда разных неврологических или психиатрических заболеваний или нарушений. *Wang et al.* NATURE **555**, 269-273 (2018). Однако многие лекарственные средства, которые нацеливаются на дофаминовый рецептор D<sub>2</sub>, могут вызывать тяжелые или потенциально опасные для жизни побочные эффекты. *Wang et al.* NATURE **555**, 269-273 (2018). Несмотря на десятилетия изучения механизмов действия дофаминовых рецепторов, отличных от D<sub>2</sub>, разработка средств терапии, воздействующих на дофаминовые рецепторы, отличные от D<sub>2</sub>, которые являются и безопасными, и эффективными, была сложной. *Girgis et al.*, J. PSYCHIATRIC RES. (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.006>. После проведения обширного обзора литературы, связанной с экспериментальными средствами лечения шизофрении (в качестве одного из многих неврологических или психиатрических заболеваний и нарушений), включающей 250 исследований, проведенных с 1970 года по 2017 год, в отношении глутаматергических, серотонинергических, холинергических, нейропептидергических, на основе гормонов, дофаминергических, метаболических, с применением витаминов/натуропатических, гистаминергических, на основе инфекции/воспаления и иных неклассифицированных механизмов лечения шизофрении, *Girgis* сообщил: “Несмотря на то, что было несколько многообещающих [отличных от дофаминового рецептора D<sub>2</sub>] мишеней, как, например, аллостерическая модуляция NMDA и никотиновых рецепторов α7, мы не можем с уверенностью сообщить что, какое-либо из новых по используемому механизму экспериментальных средств лечения, охваченных в этом обзоре, является однозначно эффективным для лечения шизофрении и готово для клинического применения.”

[4] Соответственно, существует необходимость в терапевтических средствах лечения неврологических и психиатрических заболеваний и нарушений.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[5] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы I,



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где значения переменных (например, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>) являются такими, как раскрыто в данном документе.

[6] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[7] В еще одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

[8] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения неврологического или психиатрического заболевания или нарушения, такого как неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение, раскрытое в данном документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции или комбинации, раскрытых в данном документе.

[9] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ агонистического воздействия на TAAR1 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции или комбинации, раскрытых в данном документе, в количестве, достаточном для обеспечения агонистического воздействия на TAAR1 у субъекта.

[10] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ антагонистического воздействия на 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> или 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>7</sub> у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции или комбинации, раскрытых в данном документе, в количестве, достаточном для обеспечения антагонистического воздействия на 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> или 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>7</sub> соответственно у субъекта.

[11] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение по настоящему изобретению или фармацевтическая композиция или комбинация, раскрытые в данном документе, для применения в лечении заболевания или нарушения, раскрытых в

данном документе (например, неврологического или психиатрического заболевания или нарушения), у субъекта. Другой аспект представляет собой применение соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции или комбинации, раскрытых в данном документе, для изготовления медикамента для лечения заболевания или нарушения, раскрытых в данном документе (например, неврологического или психиатрического заболевания или нарушения).

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[12] Далее следует описание вариантов осуществления.

[13] Ниже представлены определения для облегчения толкования данного раскрытия. В соответствующих случаях термины, применяемые в форме единственного числа, также будут включать форму множественного числа. Если контекст явно не указывает иное, используемые в данном документе термины имеют следующие значения.

[14] Все способы, описанные в данном документе, можно выполнять в любом подходящем порядке, если иное не указано в данном документе или иным образом явно не противоречит контексту. Использование всех без исключения примеров или вводных слов перед примером (например, “такой как”), приведенных в данном документе, предназначено только для лучшего освещения настоящего изобретения и, если это не заявлено, не представляет собой ограничение объема настоящего изобретения.

#### *Определения*

[15] Термины в форме единственного числа, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), следует понимать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если иное не указано в данном документе или явно не противоречит контексту.

[16] Используемый в данном документе термин “алкил” относится к одновалентному углеводородному радикалу с разветвленной или прямой цепью, содержащему указанное число атомов углерода и характеризующему общей формулой  $C_nH_{2n+1}$ . Таким образом, термин “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил” относится к одновалентному углеводородному радикалу с разветвленной или прямой цепью общей формулы  $C_nH_{2n+1}$ , где  $n$  равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Примеры алкила включают без ограничения метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, 3,3-диметилпропил, гексил, 2-метилпентил и т. п.

[17] Используемый в данном документе термин “алкенил” относится к одновалентному углеводородному радикалу с разветвленной или прямой цепью, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и содержащему от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенилу). Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил и бутаденил (в том числе 1,2-бутаденил и 1,3-бутаденил).

[18] Используемый в данном документе термин “алкинил” относится к одновалентному углеводородному радикалу с разветвленной или прямой цепью, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и содержащему от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкинилу). Термин “алкинил” также включает такие



группы, которые содержат одну тройную связь и одну двойную связь.

[19] Используемый в данном документе термин “алкокси” относится к алкильному радикалу, присоединенному посредством соединяющего атома кислорода, где алкил является таким, как описано в данном документе. “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси” относится к алкоксигруппе, в которой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил присоединен посредством соединяющего атома кислорода. Примеры алкоксигрупп включают без ограничения метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси) и бутокси (например, *трет*-бутокси).

[20] Используемые в данном документе “галоген” и “галогено” относятся к фтору, хлору, бромю или йоду. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор, хлор или бром. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор.

[21] Используемый в данном документе “галогеналкил” относится к алкильному радикалу, где каждый из одного или нескольких атомов водорода независимо заменен на галоген, при этом алкил и галоген являются такими, как описано в данном документе. “Галогеналкил” включает моно-, поли- и пергалогеналкильные группы. “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил” относится к (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилу, где каждый из одного или нескольких атомов водорода независимо заменен на галоген. Примеры галогеналкила включают без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил.

[22] Используемый в данном документе “галогеналкокси” относится к галогеналкильному радикалу, присоединенному посредством соединяющего атома кислорода, где галогеналкил является таким, как описано в данном документе. “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси” относится к галогеналкоксигруппе, в которой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил присоединен посредством соединяющего атома кислорода. Примеры галогеналкокси включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, 2,2,2 трифторэтокси и пентафторэтокси.

[23] Используемые в данном документе “циано” или “-CN” означают  $-C\equiv N$ .

[24] Используемый в данном документе термин “замещенный” означает, что по меньшей мере один (например, один, два, три, четыре, пять, шесть и т. д. из от одного до пяти, из от одного до трех, одного или двух) атом водорода заменен на отличный от водорода заместитель, при условии, что сохраняются нормальные валентности и что замещение приводит к получению стабильного соединения. Если не указано иное, “необязательно замещенная” группа может содержать заместитель в каждом замещаемом положении группы, и если более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, то в каждом положении заместитель может быть одинаковым или разным. В качестве альтернативы “необязательно замещенная группа” может быть незамещенной.

[25] Если в соединении по настоящему изобретению присутствует(присутствуют) атом(атомы) азота, то атом(атомы) азота может(могут) быть независимо превращен(превращены) в *N*-оксид(оксиды) путем обработки окисляющим средством

(например, *m*CPBA и/или пероксидом водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, показанные и заявленные атомы азота рассматриваются как охватывающие как показанный атом азота, так и его *N*-оксидное ( $N \rightarrow O$ ) производное.

[26] Если любая переменная встречается более чем один раз в любой составляющей части или формуле соединения, в каждом случае ее определение является независимым от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, значение каждого  $R^3$  в соединении формулы I является независимым от его значения в каждом другом случае, при этом один такой случай  $C(R^3)_2$  может представлять собой  $C(H)_2$  или  $C(CH_3)(H)$ .

[27] Комбинации заместителей и/или переменных допускаются только тогда, когда такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

[28] Как понятно специалисту средней квалификации в данной области, например, кетонная ( $-C(H)C(O)$ ) группа в молекуле может таутомеризоваться в ее енольную форму ( $-C=C(OH)$ ). Данное раскрытие предназначено для охвата всех возможных таутомеров, даже если на структуре изображен только один из них.

[29] Выражение “фармацевтически приемлемый” означает, что вещество или композиция, которые модифицирует фраза, по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и характеризуются рациональным соотношением польза/риск. Если вещество является частью композиции или состава, то вещество также должно быть химически и/или токсикологически совместимым с другими ингредиентами в композиции или составе.

[30] Если не указано иное, термин “соединения по настоящему изобретению” относится к соединению любой структурной формулы, изображенной в данном документе (например, соединению формулы I, подформуле соединения формулы I, как, например, соединение формулы I(A), I(B), II, III(A), III(B), III(C), III(D), III(E), III(F), III(G), III(H), IV, V(A), V(B), V(C), V(D), V(E), V(F), V(G) и/или V(H)), а также к их изомерам, таким как стереоизомеры (включая диастереоизомеры, энантиомеры и рацематы), геометрические изомеры, конформационные изомеры (включая ротамеры и атропизомеры), таутомерам, изотопно-меченым соединениям (включая замещения дейтерием) и изначально образованным фрагментам (например, полиморфам и/или сольватам, таким как гидраты). Если присутствует фрагмент, который способен образовывать соль, то также включены соли, в частности фармацевтически приемлемые соли.

[31] Соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметричные центры, хиральные оси и хиральные плоскости (например, как описано в E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereo-chemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190) и встречаться в виде рацемических смесей, отдельных изомеров (например, диастереомеров, энантиомеров, геометрических изомеров, конформационных изомеров (включая ротамеры и атропизомеры), таутомеры) и смесей с промежуточными соединениями, при этом все возможные изомеры и их смеси включены в настоящее

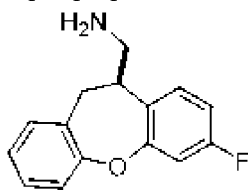
изобретение.

[32] Используемый в данном документе термин “изомеры” относится к разным соединениям, которые характеризуются одинаковой молекулярной формулой, но отличаются расположением и конфигурацией атомов.

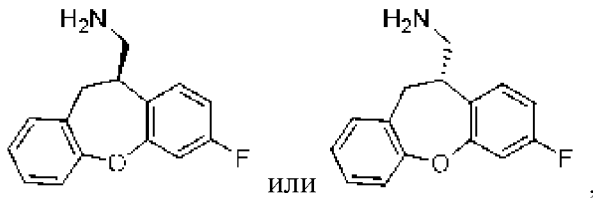
[33] “Энантиомеры” представляют собой пару стереоизомеров, которые не являются совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 из пары энантиомеров является “рацемической” смесью. “Рацемат” или “рацемический” используют для обозначения рацемической смеси, если это уместно. При обозначении стереохимии соединения по настоящему изобретению отдельный стереоизомер с известной относительной и абсолютной конфигурацией двух хиральных центров обозначают с применением традиционной RS-системы (например, (1S,2S)); отдельный стереоизомер с известной относительной конфигурацией, но неизвестной абсолютной конфигурацией, обозначают звездочкой (например, (R\*), (S\*), (1R\*,2R\*)); а рацемат - двумя буквами (например, (1RS,2RS) в случае рацемической смеси (1R,2R) и (1S,2S); (1RS,2SR) в случае рацемической смеси (1R,2S) и (1S,2R)). “Диастереоизомеры” представляют собой стереоизомеры, которые содержат по меньшей мере два асимметричных атома и которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия может быть указана в соответствии с R-S-системой Кана-Ингольда-Прелога.

[34] Если соединение является чистым энантиомером, стереохимия при каждом хиральном атоме углерода может быть указана либо как R, либо как S. Разделенные соединения могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающее), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны D-линии натрия. В качестве альтернативы или дополнительно, разделенные соединения могут быть определены соответствующими значениями времени удерживания для соответствующих энантиомеров/диастереомеров, полученных посредством хиральной HPLC.

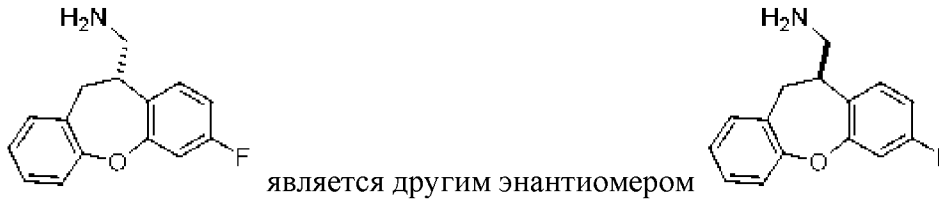
[35] Графические представления рацемических, амбискалемических и скалемических или энантиомерно чистых соединений, используемые в данном документе, являются модифицированной версией обозначений, взятых из Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985): простые линии не предоставляют информации о стереохимии и только передают связность; сплошные и пунктирные клинообразные линии применяют для обозначения абсолютной конфигурации хирального элемента; сплошные и пунктирные жирные линии обозначают относительную стереохимию неопределенной абсолютной конфигурации. Например, графическое представление



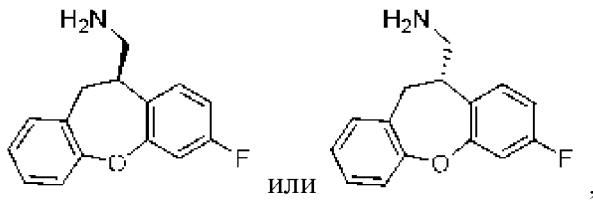
обозначает энантиомер, то есть одно из двух представлений, указанных ниже:



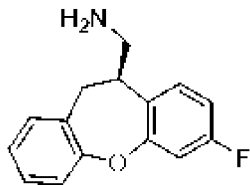
в любом соотношении, и аналогично



и представляет собой одно из двух представлений, указанных ниже:



в любом соотношении, при этом представление



обозначает отдельный энантиомер с изображенной абсолютной конфигурацией, например (R)-(7-фтор-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-10-ил)метанамин на иллюстрации выше.

[36] “Энантиомерный избыток”, или “% энантиомерного избытка”, или “% э. и.” композиции можно рассчитать с применением уравнения, показанного ниже. В примере, показанном ниже, композиция содержит 90% одного энантиомера, например S-энантиомера, и 10% другого энантиомера, например R-энантиомера. В данном примере % э. и. =  $(90-10)/100=80\%$ . Таким образом, утверждается, что композиция, содержащая 90% одного энантиомера и 10% другого энантиомера, характеризуется энантиомерным избытком, составляющим 80%. Некоторые описанные в данном документе композиции содержат соединения по настоящему изобретению при энантиомерном избытке, составляющем по меньшей мере приблизительно 50%, 75%, 90%, 95% или 99%. Некоторые описанные в данном документе композиции, в частности композиции, которые содержат соединение по настоящему изобретению, имеющее единственный хиральный центр, такое как 7-фтор-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-10-ил)метанамин, изображенный выше, характеризуются энантиомерным избытком S-энантиомера, составляющим по меньшей мере приблизительно 50%, 75%, 90%, 95% или 99%. Другими словами, композиции содержат S-энантиомер в энантиомерном избытке относительно R-энантиомера. В других вариантах осуществления описанные в данном документе композиции, в частности

композиции, которые содержат соединение по настоящему изобретению, имеющее единственный хиральный центр, такое как 7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанамин, изображенный выше, характеризуются энантиомерным избытком R-энантиомера, составляющим по меньшей мере приблизительно 50%, 75%, 90%, 95% или 99%. Другими словами, композиции содержат R-энантиомер в энантиомерном избытке относительно S-энантиомера.

[37] Например, изомер (например, диастереомер/энантиомер) в некоторых вариантах осуществления может быть представлен как по сути не содержащий соответствующего(-их) изомера(-ов) (например, диастереомера(-ов)/энантиомера), а также может называться “оптически обогащенным”, “энантиомерно обогащенным”, “энантиомерно чистым” и “нерацемическим”, при этом все эти варианты в данном документе применяют взаимозаменяемо. Такие термины относятся к композициям, в которых процент по весу одного изомера (например, диастереомера/энантиомера) превышает количество этого одного изомера (например, диастереомера/энантиомера) в контрольной смеси рацемической композиции (например, более чем 1:1 по весу). Например, энантиомерно обогащенный препарат S-энантиомера означает препарат соединения, содержащего более приблизительно 50% по весу S-энантиомера относительно R-энантиомера, как, например, по меньшей мере приблизительно 75% по весу, кроме того, например, по меньшей мере приблизительно 80% по весу. В некоторых вариантах осуществления обогащение может составлять намного больше чем приблизительно 80% по весу с обеспечением “по сути энантиомерно обогащенного”, “по сути энантиомерно чистого” или “по сути нерацемического” препарата, который относится к препаратам соединения по настоящему изобретению, которые содержат по меньшей мере приблизительно 85% по весу одного энантиомера относительно другого(-их) изомера(-ов) (например, диастереомера(-ов)/энантиомера), как, например, по меньшей мере приблизительно 90% по весу и, кроме того, например, по меньшей мере 95% по весу. В определенных вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению состоит из по меньшей мере приблизительно 90% по весу одного энантиомера. В других вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению состоит из по меньшей мере приблизительно 95%, 98% или 99% по весу одного энантиомера.

[38] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению присутствует в диастереомерном или энантиомерном избытке (например, энантиомерном избытке), составляющем более приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,5% или больше. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению присутствует в диастереомерном или энантиомерном избытке (например, энантиомерном избытке), составляющем от более приблизительно 55% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 60% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 65% до

приблизительно 99,5%, от более приблизительно 70% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 75% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 80% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 85% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 90% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 95% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 96% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 97% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 98% до более приблизительно 99,5%, от более приблизительно 99% до приблизительно 99,5% или больше.

[39] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой рацемическую смесь (S)- и (R)-изомеров. В других вариантах осуществления в данном документе предусмотрена смесь соединений, где отдельные соединения смеси преимущественно находятся в (S)- или (R)-изомерной конфигурации. Например, в некоторых вариантах осуществления, в частности тех, где соединение имеет единственный хиральный центр, как, например, 7-фтор-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-10-ил)метанамин, изображенный выше, смесь соединения характеризуется (S)-энантиомерным избытком, составляющим более приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,5% или больше. В других вариантах осуществления, в частности тех, где соединение имеет единственный хиральный центр, как, например, 7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанамин, изображенный выше, смесь соединения характеризуется (S)-энантиомерным избытком, составляющим от более приблизительно 55% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 60% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 65% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 70% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 75% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 80% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 85% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 90% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 95% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 96% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 97% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 98% до более приблизительно 99,5%, от более приблизительно 99% до приблизительно 99,5% или больше.

[40] В других вариантах осуществления, в частности тех, где соединение имеет единственный хиральный центр, как, например, 7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанамин, изображенный выше, смесь соединения характеризуется (R)-энантиомерной чистотой, составляющей более приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,5% или больше. В некоторых других вариантах осуществления, в частности тех, где соединение

имеет единственный хиральный центр, как, например, 7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанамин, изображенный выше, смесь соединений характеризуется (R)-энантиомерным избытком, составляющим от более приблизительно 55% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 60% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 65% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 70% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 75% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 80% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 85% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 90% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 95% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 96% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 97% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 98% до более приблизительно 99,5%, от более приблизительно 99% до приблизительно 99,5% или больше.

[41] В других вариантах осуществления смесь соединения содержит идентичные химические единицы, за исключением их стереохимических ориентаций, а именно (S)- или (R)-изомеры. Например, если раскрытое в данном документе соединение содержит звено  $-\text{CH}(\text{R})-$ , и R не представляет собой водород, то  $-\text{CH}(\text{R})-$  в случае каждой из идентичных химических единиц находится в (S)- или (R)-стереохимической ориентации. В некоторых вариантах осуществления смесь идентичных химических единиц представляет собой рацемическую смесь (S)- и (R)-изомеров. В другом варианте осуществления смесь идентичных химических единиц (за исключением их стереохимических ориентаций) содержит преимущественно (S)-изомеры или преимущественно (R)-изомеры, например, при атоме углерода, к которому присоединен  $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$  в соединении формулы I. Например, (S)-изомеры в смеси идентичных химических единиц, в частности, изомеры в смеси соединения формулы I, характеризующиеся (S)-конфигурацией при атоме углерода, к которому присоединен  $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$  в соединении формулы I, присутствуют на уровне приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,5% или больше относительно (R)-изомеров. В некоторых вариантах осуществления (S)-изомеры в смеси идентичных химических единиц, в частности, изомеры в смеси соединения формулы I, характеризующиеся (S)-конфигурацией при атоме углерода, к которому присоединен  $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$  в соединении формулы I, присутствуют в (S)-энантиомерном избытке, составляющем от более приблизительно 55% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 60% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 65% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 70% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 75% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 80% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 85% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 90% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 95% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 96% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 97% до

приблизительно 99,5%, от более приблизительно 98% до более приблизительно 99,5%, от более приблизительно 99% до приблизительно 99,5% или больше.

[42] В другом варианте осуществления (R)-изомеры в смеси идентичных химических единиц (за исключением их стереохимических ориентаций), в частности, изомеры в смеси соединения формулы I, характеризующиеся (R)-конфигурацией при атоме углерода, к которому присоединен  $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$  в соединении формулы I, присутствуют на уровне приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,5% или больше относительно (S)-изомеров. В некоторых вариантах осуществления (R)-изомеры в смеси идентичных химических единиц (за исключением их стереохимических ориентаций), в частности, изомеры в смеси соединения формулы I, характеризующиеся (R)-конфигурацией при атоме углерода, к которому присоединен  $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$  в соединении формулы I, присутствуют в (R)-энантиомерном избытке, составляющем от более приблизительно 55% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 60% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 65% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 70% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 75% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 80% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 85% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 90% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 95% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 96% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 97% до приблизительно 99,5%, от более приблизительно 98% до более приблизительно 99,5%, от более приблизительно 99% до приблизительно 99,5% или больше.

[43] Геометрические изомеры могут встречаться, если соединение содержит двойную связь или некоторые другие признаки, которые обеспечивают молекуле определенную степень структурной жесткости. Если соединение содержит двойную связь, то двойная связь может находиться в *E*- или *Z*-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может характеризоваться цис- или транс-конфигурацией.

[44] Конформационные изомеры (или конформеры) представляют собой изомеры, которые могут отличаться показателями вращения вокруг одной или нескольких связей. Ротамеры представляют собой конформеры, которые отличаются показателем вращения только вокруг одинарной связи.

[45] Термин “атропоизомер”, используемый в данном документе, относится к структурному изомеру, имеющему в основе осевую или плоскостную хиральность, возникающему в результате ограниченного вращения в молекуле.

[46] Оптически активные (R)- и (S)- изомеры можно получать с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделять с применением традиционных методик (например, отделять на хроматографических колонках для хиральной SFC или



HPLC, таких как колонки CHIRALPAK® и CHIRALCEL®, доступные от корп. DAICEL, или другие эквивалентные колонки, с применением подходящего растворителя или смеси растворителей для достижения подходящего отделения).

[47] Соединения по настоящему изобретению можно выделять в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы можно получать путем разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных соединений, получаемых при этом, рассматриваются как часть настоящего изобретения. Если получены энантиомерные или диастереомерные продукты, их можно разделять общепринятыми способами, например с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации.

[48] В зависимости от условий способа конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной), либо в солевой форме. Как свободная форма, так и соли таких конечных продуктов находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если это требуется, то одну форму соединения можно преобразовать в другую форму. Свободное основание или кислоту можно преобразовывать в соль; соль можно преобразовывать в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению можно разделять на отдельные изомеры.

[49] Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые соли. Однако могут быть применимы другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, которые можно использовать во время получения, и, таким образом, предполагается, что они находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[50] Выражение “фармацевтически приемлемый” означает, что вещество или композиция, которые модифицирует фраза, по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и характеризуются рациональным соотношением польза/риск. Если вещество является частью композиции или состава, то вещество также должно быть химически и/или токсикологически совместимым с другими ингредиентами в композиции или составе.

[51] Используемый в данном документе термин “фармацевтически приемлемые соли” относится к солям, полученным из подходящих неорганических и органических кислот и оснований, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и характеризуются рациональным соотношением польза/риск.

[52] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с использованием неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную

кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают без ограничения ацетатные, аскорбатные, адипатные, аспартатные, бензоатные, безилатные, бромидные/гидробромидные, бикарбонатные/карбонатные, бисульфатные/сульфатные, камфорасульфонатные, капратные, хлоридные/гидрохлоридные, хлортеофиллонатные, цитратные, этандисульфонатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глюкуронатные, глутаматные, глутаратные, гликолятные, гиппуратные, гидройодидные/йодидные, изетионатные, лактатные, лактобионатные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные/гидроксималонатные, манделатные, мезилатные, метилсульфатные, муцинатные, нафтоатные, напсилатные, никотинатные, нитратные, октадеcanoатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, фенилацетатные, фосфатные/гидрофосфатные/дигидрофосфатные, полигалактуронатные, пропионатные, салицилатные, стеаратные, сукцинатные, сульфаматные, сульфосалицилатные, тартратные, тозилатные, трифторацетатные и ксинафоатные соли.

[53] Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с использованием неорганических и органических оснований. Неорганические основания, из которых можно получать соли, включают, например, соли аммония и металлы из групп I - XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка или меди; в частности, подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Органические основания, из которых можно получать соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Примеры органических аминов включают без ограничения изопропиламин, бензатин, холинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

[54] Соль, такую как фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению, можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью традиционных химических способов. Как правило, такие соли можно получать путем осуществления реакции свободных кислотных или основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством подходящих оснований или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, например эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей находится в Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press,

London, UK (2012), соответствующее раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте

[55] Соединения по настоящему изобретению, которые содержат группы, способные выполнять функцию доноров и/или акцепторов для водородных связей, могут быть способны образовывать сокристаллы с подходящими веществами, образующими сокристаллы. Такие сокристаллы можно получать из соединений по настоящему изобретению с помощью известных процедур образования сокристаллов. Такие процедуры включают размельчение, нагревание, совместное сублимирование, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединения по настоящему изобретению с веществом, образующим сокристаллы, в условиях кристаллизации и выделение сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие вещества, образующие сокристаллы, включают описанные в WO 2004/078163. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены сокристаллы, содержащие соединение по настоящему изобретению и вещество, образующее сокристаллы.

[56] Также подразумевается, что любая формула, приведенная в данном документе, представляет немеченые формы, а также изотопно-меченые формы соединений. Изотопно-меченые соединения имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены на атом, характеризующийся выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$  соответственно. Настоящее изобретение включает различные изотопно-меченые соединения, определенные в данном документе, например те, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , или те, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как  $^2\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Такие изотопно-меченые соединения применимы в метаболических исследованиях (с  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетики реакций (например, с  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или вещества в тканях или в лечении пациентов с помощью радиоактивной терапии. В частности, содержащее  $^{18}\text{F}$  или меченое соединение может быть особенно подходящим для исследований с помощью PET или SPECT.

[57] Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т. е.  $^2\text{H}$  или D) может обеспечить определенные терапевтические преимущества благодаря большей метаболической стабильности, например повышенному периоду полувыведения *in vivo*, или сниженным требованиям к дозировкам, или улучшению терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в данном контексте считается заместителем для соединения по настоящему изобретению. Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена коэффициентом изотопного обогащения. Термин “коэффициент изотопного обогащения”, используемый в данном документе,

означает соотношение относительного содержания изотопа и природного относительного содержания указанного изотопа. Если указано, что заместителем в соединении по настоящему изобретению является дейтерий, то такое соединение в случае каждого указанного атома дейтерия характеризуется коэффициентом изотопного обогащения, составляющим по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия при каждом указанном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия).

[58] Изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области, или с помощью способов, раскрытых на схемах или в примерах и вариантах получения, описанных ниже (или способов, аналогичных описанным в данном документе ниже), путем замены не меченого изотопно реагента, используемого в ином случае, на подходящий или легко доступный изотопно-меченый реагент. Такие соединения имеют ряд разных потенциальных вариантов применения, например, в качестве стандартов и реагентов при определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с целевыми белками или рецепторами или для визуализации соединений по настоящему изобретению, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

[59] “Фармацевтически приемлемый носитель” относится к средам, общепринятым в данной области техники для доставки биологически активных средств животным, в частности млекопитающим, включающим общепризнанные как безопасные (GRAS) растворители, дисперсионные среды, средства для нанесения покрытия, поверхностно-активное вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические средства, средства, замедляющие всасывание, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие вещества, буферные средства (например, малеиновую кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, уксусную кислоту, бикарбонат натрия, фосфат натрия и т. п.), разрыхляющие средства, смазочные вещества, подсластители, вкусо-ароматизирующие средства, красители и т. п. и их комбинации, как известно специалистам в данной области (см., например, Allen, L.V., Jr. *et al.*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)).

[60] “Субъект”, которому предусматривается введение, относится к человеку (т. е. мужчине или женщине любой возрастной группы, например субъекту детского возраста (например, младенцу, ребенку или подростку) или взрослому субъекту (например, молодому взрослому, взрослому средних лет или пожилому взрослому)) или отличному от человека животному. В определенных вариантах осуществления отличное от человека животное представляет собой млекопитающего (например, примата (например, яванского

макака или макака-резуса), с коммерческой точки зрения важного млекопитающего (например, крупный рогатый скот, свинью, лошадь, овцу, возу, кошку или собаку)) или птицу (например, с коммерческой точки зрения важную птицу, такую как курица, утка, гусь или индейка). В определенных вариантах осуществления отличное от человека животное представляет собой рыбу, пресмыкающееся или земноводное. Отличное от человека животное может представлять собой самца или самку на любой стадии развития. Отличное от человека животное может представлять собой трансгенное животное или генетически сконструированное животное. Термин “пациент” относится к субъекту-человеку, нуждающемуся в лечении заболевания или нарушения. Субъект (например, человек) “нуждается в” лечении, если такой субъект получит пользу от такого лечения с биологической, медицинской точки зрения или относительно качества жизни, например, если у субъекта имеется заболевание или нарушение, такое как заболевание или нарушение, раскрытые в данном документе.

[61] Используемые в данном документе термины “лечение”, “лечить” и “осуществление лечения” относятся к изменению течения, ослаблению, отсрочиванию начала или подавлению прогресса заболевания или нарушения или одного или нескольких их симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение может осуществляться путем введения лекарственного препарата или средства лечения субъекту, у которого имеется заболевание или нарушение, такое как заболевание или нарушение, раскрытые в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение может осуществляться путем введения лекарственного препарата или средства лечения субъекту после развития одного или нескольких симптомов. В других вариантах осуществления лечение может осуществляться путем введения лекарственного препарата или средства лечения субъекту в отсутствие симптомов. Например, лекарственный препарат или средство лечения можно вводить восприимчивому индивидууму до начала проявления симптомов (например, с учетом истории симптомов и/или с учетом генетических факторов или других факторов восприимчивости). Введение лекарственного препарата или средства лечения также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, для предупреждения или отсрочивания их повторного проявления.

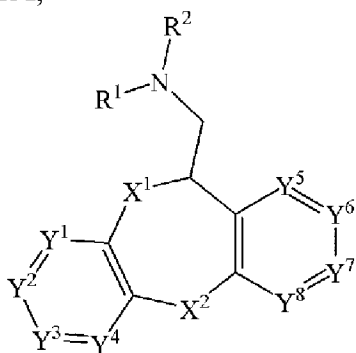
[62] Термин “терапевтически эффективное количество”, используемый в данном документе, относится к количеству терапевтического средства, такого как соединение по настоящему изобретению, которое при введении субъекту, такому как человек, является достаточным для обеспечения лечения. Количество терапевтического средства, которое составляет “терапевтически эффективное количество”, будет варьироваться, например, в зависимости от терапевтического средства, состояния, подвергаемого лечению, и его тяжести, способа введения, продолжительности лечения или субъекта, подлежащего лечению (например, возраста, веса, физического состояния субъекта), но обычно может быть определено специалистом средней квалификации в данной области техники на основании его собственных знаний и данного раскрытия. В ряде вариантов осуществления “терапевтически эффективное количество” обеспечивает лечение, что измеряется по

статистически значимому изменению в отношении одного или нескольких показаний, симптомов, признаков, диагностических тестов, показателей жизненно важных функций и т. п. В других вариантах осуществления “терапевтически эффективное количество” обеспечивает контроль или предупреждение состояния, что измеряется отсутствием статистически значимого изменения в отношении одного или нескольких показаний, симптомов, признаков, диагностических тестов, показателей жизненно важных функций и т. п.

[63] Схема введения может влиять на то, какое количество составляет терапевтически эффективное количество. Например, несколько разделенных доз, а также дозы с разнесением по времени введения можно вводить ежедневно или последовательно, или дозу можно непрерывно вливать, или можно проводить болюсное введение посредством инъекции. Кроме того, дозы можно пропорционально повышать или понижать в соответствии с требованиями терапевтической или профилактической ситуации.

#### Соединения

[64] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы I,



Формула I

или их фармацевтически приемлемая соль, где один из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой O, а другой независимо представляет собой  $C(R^3)_2$  или O;

каждый  $R^3$  независимо представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_2-C_4)$ алкенил или  $(C_2-C_4)$ алкинил;

каждый из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  независимо представляет собой  $C(R^4)$  или N, и не более чем один из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  представляет собой N;

каждый  $R^4$  независимо представляет собой H, галоген, -CN,  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_2-C_4)$ алкенил,  $(C_2-C_4)$ алкинил,  $(C_1-C_4)$ галогеналкил,  $(C_1-C_4)$ алкокси или  $(C_1-C_4)$ галогеналкокси; и

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_2-C_4)$ алкенил или  $(C_2-C_4)$ алкинил.

[65] В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой  $C(R^3)_2$  или O, и  $X^2$  представляет собой O.

[66] В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой O. В некоторых

вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой  $C(R^3)_2$ .

[67] В некоторых вариантах осуществления  $X^2$  представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления  $X^2$  представляет собой  $C(R^3)_2$ .

[68] В некоторых вариантах осуществления каждый из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой O, и  $X^2$  представляет собой  $C(R^3)_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $X^2$  представляет собой O, и  $X^1$  представляет собой  $C(R^3)_2$ .

[69] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^3$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_4)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^3$  независимо представляет собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^3$  представляет собой H.

[70] В некоторых вариантах осуществления один  $R^3$  представляет собой H, и один  $R^3$  представляет собой  $(C_1-C_4)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления один  $R^3$  представляет собой H, и один  $R^3$  представляет собой метил.

[71] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^3$  независимо представляет собой  $(C_1-C_4)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^3$  представляет собой метил.

[72] В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  представляет собой  $C(R^4)$ .

[73] В некоторых вариантах осуществления один из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  представляет собой N, а каждый из остальных представляет собой  $C(R^4)$ . В некоторых вариантах осуществления один из  $Y^1, Y^3$  и  $Y^5$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления один из  $Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  представляет собой N.

[74] В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой  $C(H)$ . В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой  $C(R^4)$ . В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой  $C(R^4)$ , где  $R^4$  представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой  $C(R^4)$ , где  $R^4$  представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой  $C(R^4)$ , где  $R^4$  представляет собой H.

[75] В некоторых вариантах осуществления  $Y^2$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Y^2$  представляет собой  $C(H)$ . В некоторых вариантах осуществления  $Y^2$  представляет собой  $C(R^4)$ . В некоторых вариантах осуществления  $Y^2$  представляет собой  $C(R^4)$ , где  $R^4$  представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления  $Y^2$  представляет собой  $C(R^4)$ , где  $R^4$  представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления  $Y^2$  представляет собой  $C(R^4)$ , где  $R^4$  представляет собой H.

[76] В некоторых вариантах осуществления  $Y^3$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Y^3$  представляет собой  $C(H)$  или  $C(F)$ . В некоторых вариантах осуществления  $Y^3$  представляет собой  $C(H)$ . В некоторых вариантах осуществления  $Y^3$





некоторых вариантах осуществления  $Y^8$  представляет собой  $C(R^4)$ , где  $R^4$  представляет собой H.

[82] В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $(C_1-C_4)$ алкенил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_4)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой H.

[83] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой H, и  $R^2$  представляет собой  $(C_1-C_4)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой H, и  $R^2$  представляет собой метил.

[84] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо представляет собой H, галоген, -CN,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $(C_1-C_4)$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  представляет собой H.

[85] В некоторых вариантах осуществления один  $R^4$  представляет собой H, галоген, -CN,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $(C_1-C_4)$ алкокси, а остальные представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один  $R^4$  представляет собой галоген, -CN или  $(C_1-C_4)$ алкил, а остальные представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один  $R^4$  представляет собой фтор, хлор, бром, метил, этил или циано, а остальные представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один  $R^4$  представляет собой галоген, а остальные представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один  $R^4$  представляет собой фтор, а остальные представляют собой H.

[86] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где

один из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой O, а другой независимо представляет собой  $C(R^3)_2$  или O;

каждый  $R^3$  представляет собой H;

каждый из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  независимо представляет собой  $C(R^4)$  или N, и не более чем один из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  представляет собой N;

каждый  $R^4$  независимо представляет собой H или галоген; и

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_4)$ алкил.

[87] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где

$X^1$  представляет собой  $C(R^3)_2$  или O, и  $X^2$  представляет собой O;

каждый  $R^3$  независимо представляет собой H или метил;

каждый из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  независимо представляет собой  $C(R^4)$  или N, и не более чем один из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  представляет собой N;

один  $R^4$  представляет собой H, галоген, -CN,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $(C_1-C_4)$ алкокси, а

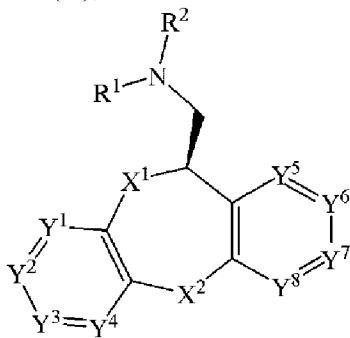
остальные представляют собой H;

$R^1$  представляет собой H; и

$R^2$  представляет собой  $(C_1-C_4)$ алкил.

[88] В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой  $C(R^3)_2$ , и  $X^2$  представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой  $C(H)_2$ , и  $X^2$  представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой O, и  $X^2$  представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  представляет собой  $C(R^4)$ . В некоторых вариантах осуществления один из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  представляет собой N, а каждый из остальных представляет собой  $C(R^4)$ . В некоторых вариантах осуществления один из  $Y^1, Y^3$  и  $Y^5$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Y^1$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления один из  $Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Y^5$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления один  $R^4$  представляет собой галоген, -CN или  $(C_1-C_4)$ алкил, а остальные представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один  $R^4$  представляет собой фтор, хлор, бром, метил, этил или циано, а остальные представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один  $R^4$  представляет собой галоген, а остальные представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один  $R^4$  представляет собой фтор, а остальные представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой метил.

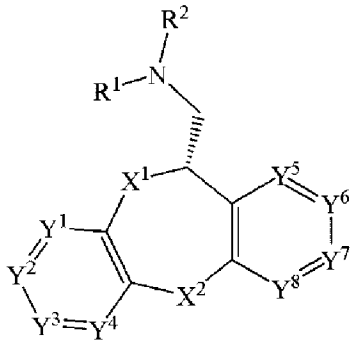
[89] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы I(A),



Формула I(A) ,

или их фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1, R^2, X^1, X^2, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  являются такими, как определено в данном документе.

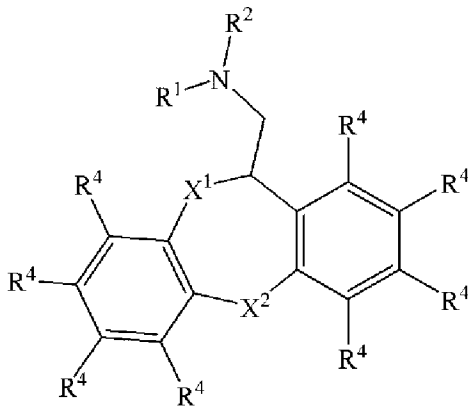
[90] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы I(B),



Формула I(B)

или их фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$ ,  $Y^7$  и  $Y^8$  являются такими, как определено в данном документе.

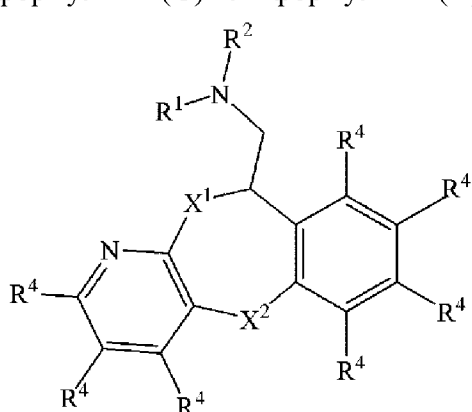
[91] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы II,



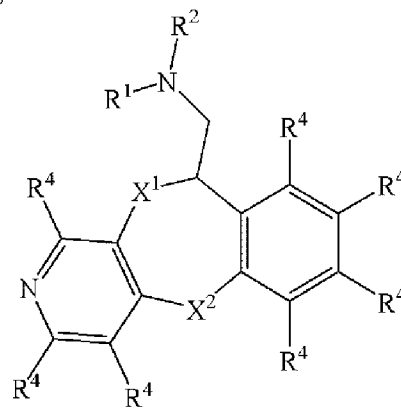
Формула II

или их фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  и  $R^4$  являются такими, как определено в данном документе.

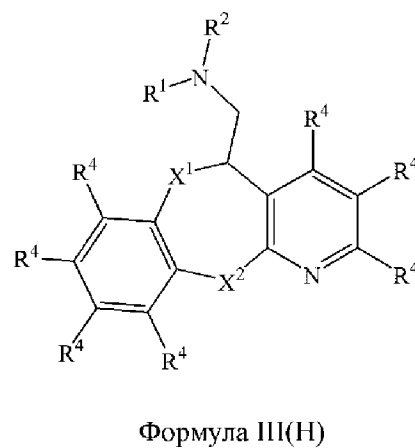
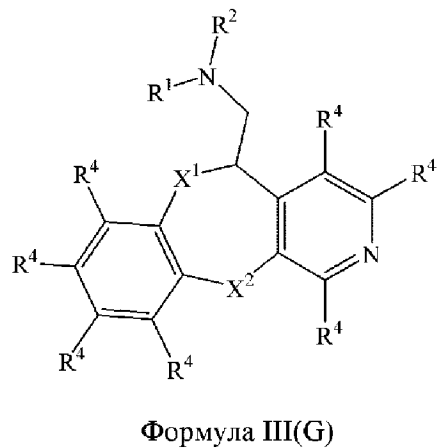
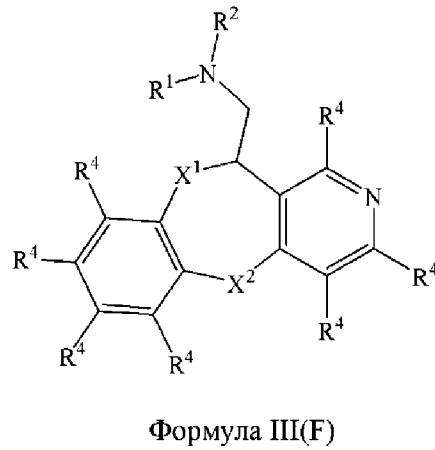
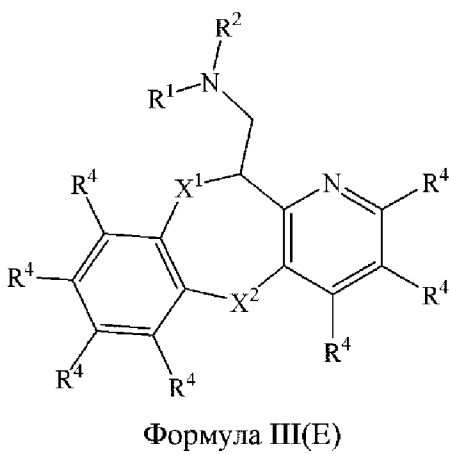
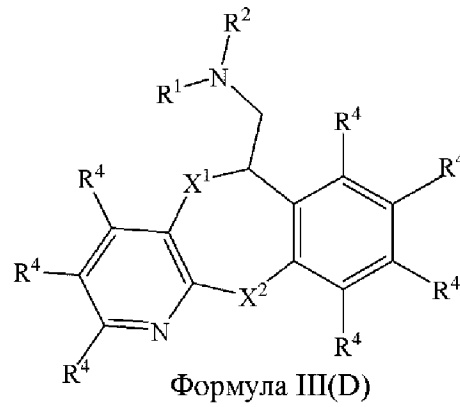
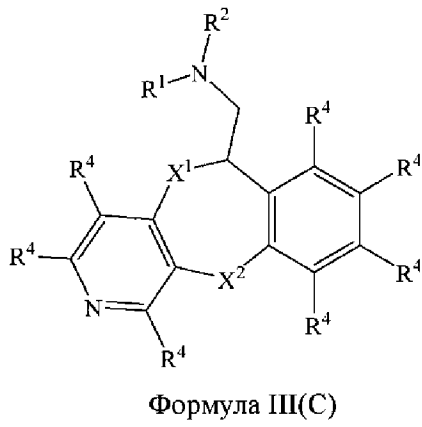
[92] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы III(A), формулы III(B), формулы III(C), формулы III(D), формулы III(E), формулы III(F), формулы III(G) или формулы III(H),



Формула III(A)



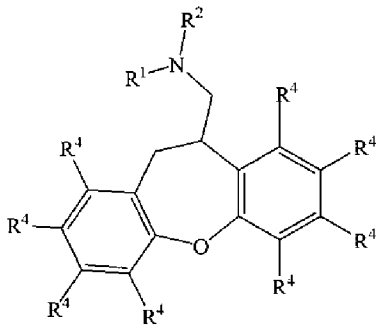
Формула III(B)



или

или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  и  $R^4$  являются такими, как определено в данном документе.

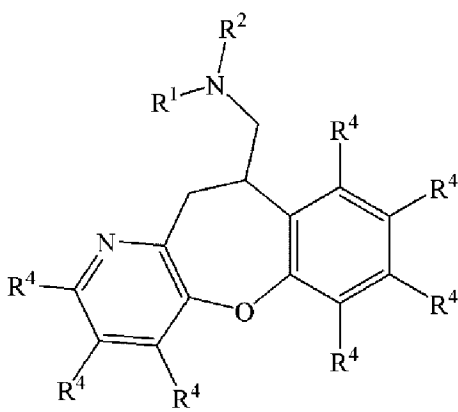
[93] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы IV,



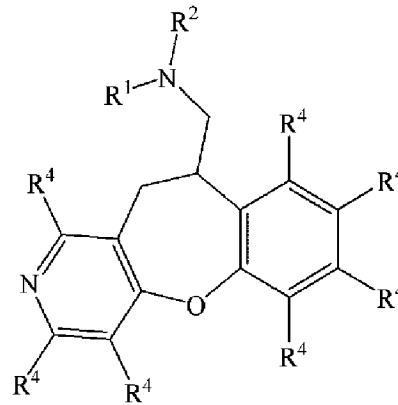
Формула IV

или их фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^4$  являются такими, как определено в данном документе.

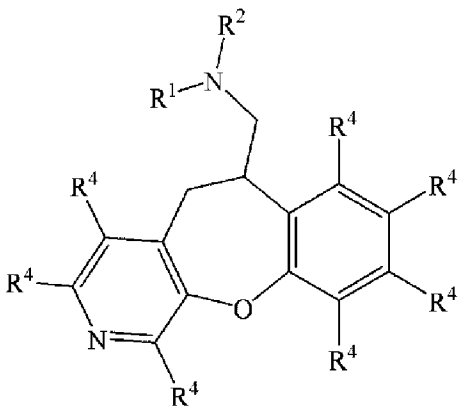
[94] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы V(A), формулы V(B), формулы V(C), формулы V(D), формулы V(E), формулы V(F), формулы V(G) или формулы V(H),



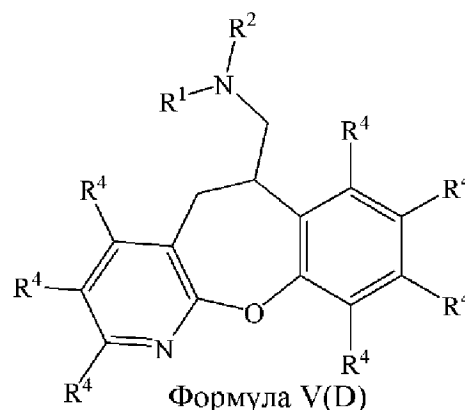
Формула V(A)



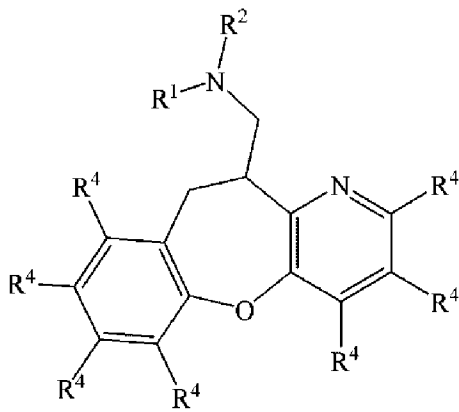
Формула V(B)



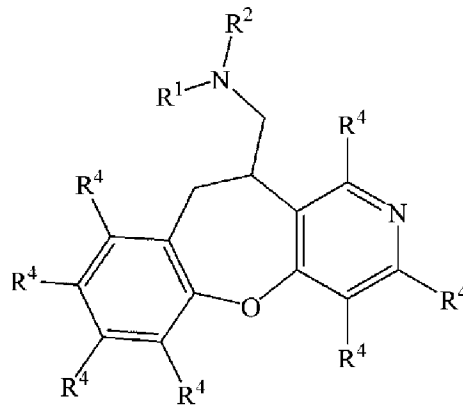
Формула V(C)



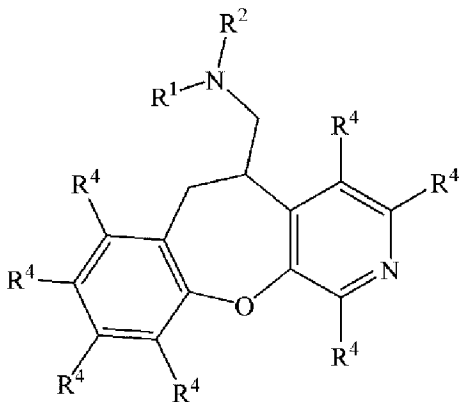
Формула V(D)



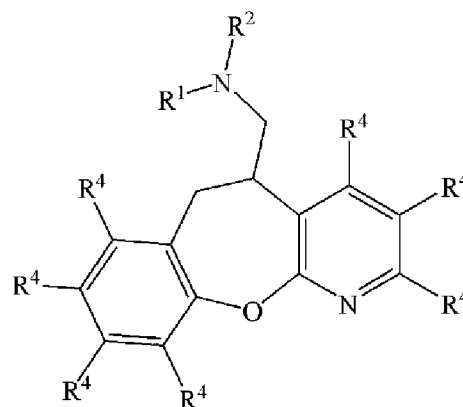
Формула V(E)



Формула V(F)



Формула V(G)



Формула V(H)

или

или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^4$  являются такими, как определено в данном документе.

[95] В одном варианте осуществления предусмотрено соединение, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

[96] В одном варианте осуществления соединение не представляет собой *N*-((10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)метил)-*N*-метилпроп-2-ин-1-амин или его соль.

*Фармацевтические композиции, комбинации и наборы*

[97] Соединения по настоящему изобретению обычно применяют, например, в соответствии со способами, описанными в данном документе, в виде фармацевтической композиции (например, фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей).

[98] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрена композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая соединение по настоящему изобретению (например, терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению) и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Примеры носителей и вспомогательных веществ широко известны специалистам в данной области и описаны подробно, например, в Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of*

Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 и Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Составы также могут включать одно или несколько из буферов, стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, смачивающих средств, смазывающих средств, эмульгаторов, суспендирующих средств, консервантов, антиоксидантов, средств, придающих непрозрачность, веществ, способствующих скольжению, технологических добавок, красящих веществ, подсластителей, ароматизирующих средств, вкусо-ароматизирующих средств, разбавителей и других известных добавок для обеспечения лучшего представления лекарственного средства (например, соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции на его основе) или вспомогательной добавки в изготовлении фармацевтического продукта (например, медикамента).

[99] Предпочтительно фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, внутривенное введение) и ректальное введение и т. д. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно изготавливать в твердой форме (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции можно подвергать традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать традиционные инертные разбавители, смазывающие средства или буферные средства, а также вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы и т. д. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из:

- a) разбавителей, например лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;
- b) смазочных веществ, например кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля;
- c) связующих веществ, например алюмосиликата магния, крахмального клейстера, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или поливинилпирролидона;
- d) разрыхлителей, например крахмалов, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли или шипучих смесей; и
- e) абсорбирующих средств, красящих веществ, вкусовых добавок и подсластителей.

Таблетки могут быть либо покрыты пленочной оболочкой, либо покрыты энтеросолюбильной оболочкой в соответствии со способами, известными из уровня техники.

[100] Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, путем ингаляции, местно, ректально, назально, буккально, сублингвально,

вагинально или посредством имплантированного резервуара. Термин “парентеральный”, используемый в данном документе, включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисиновиальной, внутригрудинной, интратекальной, внутripеченочной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций по настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Такие суспензии могут быть составлены в соответствии с методиками, известными из уровня техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, представлены вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла. Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального введения лекарственной форме, включая капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы.

[101] Подходящие композиции для перорального введения включают соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I или ее подформулы или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного) в форме таблеток, пастилок для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропов или настоек. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом изготовления фармацевтических композиций, известным из уровня техники, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, вкусо-ароматизирующих средств, красящих средств и консервирующих средств, с целью обеспечения фармацевтически лучших и приятных на вкус препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества, например, представляют собой инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связывающие средства, например крахмал, желатин или аравийскую камедь; и смазывающие средства, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрыты с помощью известных методик для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и обеспечения тем самым пролонгированного действия в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал, обеспечивающий задержку по времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения



могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[102] Определенные инъекционные композиции содержат соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I или ее подформулы или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного) в форме водного изотонического раствора или суспензии, а определенные суппозитории, содержащие соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I или ее подформулы или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного), преимущественно получают из жировых эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованными и/или содержать вспомогательные средства, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, стимуляторы растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1-75% или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента.

[103] Подходящие композиции для трансдермального применения включают соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I или ее подформулы или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного) с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают поглощаемые фармакологически приемлемые растворители для облегчения прохождения через кожу организма. Например, устройства для трансдермального введения представлены в форме повязки, содержащей подкладку, резервуар, содержащий соединение необязательно с носителями, необязательно барьер, регулирующий скорость, для доставки соединения в кожу организма с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение пролонгированного периода времени, и средства для крепления устройства к коже.

[104] Подходящие композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I или ее подформулы или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного), для местного применения, например в отношении кожи и глаз, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки с помощью аэрозоля или т. п. Такие системы для местной доставки, в частности, будут подходить для кожного применения, например, для лечения рака кожи, например, для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, спреях и т. п. Таким образом, они, в частности, подходят для применения в составах для местного, в том числе косметического, применения, хорошо известных из уровня техники. Они могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, улучшающие тоничность средства, буферы и консерванты.

[105] Используемый в данном документе термин “местное применение” также может касаться ингаляционного или интраназального применения. Композиция, подходящая для ингаляционного или интраназального введения, в целях удобства может быть доставлена в форме сухого порошка (либо отдельно, либо в виде смеси, например сухой сыпучей смеси с лактозой, либо в виде частицы смешанных компонентов, например, с использованием фосфолипидов) из порошкового ингалятора или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, распылителя, аэрозольного ингалятора или небулайзера с применением подходящего пропеллента или без него.

[106] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие предусмотренное в данном документе соединение (например, соединение формулы I или ее подформулы) или его фармацевтически приемлемую соль, поскольку вода может способствовать разрушению определенных соединений. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению можно получать с применением безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и условий с низким содержанием влаги или низкой влажностью. Безводную фармацевтическую композицию можно получать и хранить так, чтобы поддерживалось ее безводное состояние. Соответственно, безводные композиции упаковывают с применением материалов, которые, как известно, предотвращают влияние воды, так что их можно включать в подходящие формулярные наборы. Примеры подходящей упаковки включают без ограничения герметично закрытые упаковки из фольги, пластиковые упаковки, контейнеры для однократных доз (например, флаконы), блистерные упаковки и контурные безъячейковые упаковки.

[107] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат одно или несколько средств, которые снижают скорость, с которой соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I или ее подформулы или фармацевтически приемлемая соль вышеуказанного) в качестве активного ингредиента будет разлагаться. Такие средства, которые в данном документе называются “стабилизаторами”, включают без ограничения антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, рН-буферы или солевые буферы и т. д.

[108] Соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I или ее подформулы или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного) обычно составляют в фармацевтические лекарственные формы для обеспечения легкого регулируемого дозирования лекарственного средства и предоставления пациенту лучшего и легкого в обращении продукта. Режим дозирования соединения по настоящему изобретению, конечно, будет варьироваться в зависимости от таких известных факторов, как фармакодинамические характеристики конкретного средства и его способ и путь введения; вид, возраст, пол, общее состояние здоровья, медицинское состояние и вес реципиента; природа и тяжесть симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; путь введения; функциональное состояние почек и печени пациента и желаемый эффект.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде однократной суточной дозы, или общую суточную дозу можно вводить в виде разделенных доз, например, два, три или четыре раза в сутки.

[109] В некоторых случаях может быть преимуществом введение соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы I или ее подформулы или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного) в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

[110] Термин “комбинированная терапия” относится к введению двух или более терапевтических средств для лечения заболевания или нарушения, описанных в данном документе. Такое введение охватывает совместное введение терапевтических средств практически одновременно, как, например, в одной капсуле, содержащей фиксированное соотношение активных ингредиентов. В качестве альтернативы такое введение охватывает совместное введение в контейнерах для многократного применения или в отдельных контейнерах (например, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтического средства последовательным образом либо примерно в один и тот же момент времени, либо в разные моменты времени. Соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I или ее подформулы или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного) и дополнительное(-ые) терапевтическое(-ие) средство(-а) можно вводить посредством одного и того же пути введения или посредством разных путей введения. Порошки и/или жидкости перед введением можно восстанавливать или разбавлять до требуемой дозы. Обычно схема лечения будет обеспечивать полезные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении заболеваний или нарушений, описанных в данном документе.

[111] Композиции для применения в видах комбинированной терапии будут либо составлены вместе в виде фармацевтической комбинации, либо предусмотрены для введения по отдельности (например, объединены в наборе). Соответственно, дополнительный вариант осуществления представляет собой фармацевтическую комбинацию, содержащую соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I или ее подформулы или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного) (например, терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению) и одно или несколько дополнительных терапевтических средств (например, терапевтически эффективное количество одного или нескольких других терапевтических средств). Фармацевтическая комбинация может дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, таких как один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, описанных в данном документе.

[112] Дополнительный вариант осуществления представляет собой набор, содержащий соединение по настоящему изобретению (например, фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению) и одно или несколько дополнительных терапевтических средств (например, одну или несколько

фармацевтических композиций, содержащих одно или несколько дополнительных терапевтических средств). Набор по настоящему изобретению обычно содержит руководства по введению терапевтических средств, содержащихся в нем, например, для лечения заболевания или нарушения, описанных в данном документе.

[113] В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или разными изготовителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в средство комбинированной терапии: (i) перед выпуском комбинированного продукта врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) врачом (или под руководством врача) незадолго до введения; (iii) в организме пациента, например в ходе последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

[114] Подходящие фармацевтические средства, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают лекарственные средства против болезни Паркинсона, лекарственные средства против болезни Альцгеймера, антидепрессанты, антипсихотические средства, антиишемические средства, депрессанты ЦНС, антихолинергические средства, ноотропы, лекарственный препарат для лечения эпилепсии, лекарственные препараты для улучшения внимания (например, для лечения ADD/ADHD), лекарственные препараты, способствующие сну, лекарственные препараты, способствующие бодрствованию, и лекарственные препараты для лечения боли.

[115] Подходящие лекарственные средства против болезни Паркинсона включают дофамин-замещающую терапию (например, L-DOPA, карбидопу, ингибиторы COMT, такие как энтакапон или толкапон), агонисты дофамина рецептора (например, агонисты D1, агонисты D2, смешанные агонисты D1/D2, бромокриптин, перголид, каберголин, ропинирол, прамипексол, пирибедил или апоморфин в комбинации с домперидоном), антагонисты гистаминового рецептора H2, ингибиторы моноаминоксидазы (такие как селегилин, разагилин, сафинамид и транилципромин), определенные атипичные антипсихотические средства, такие как пимавансерин (отличное от дофаминергических атипичное антипсихотическое средство и обратный агонист серотонинового рецептора 5-HT<sub>2A</sub>) и амантадин.

[116] Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с леводопой (с селективным ингибитором экстрацеребральной декарбоксилазы, таким как карбидопа или бенсеразид, или без него), антихолинергическими средствами, такими как бипериден (необязательно в виде его гидрохлоридной или лактатной соли) и тригексифенидил(бензгексил)гидрохлорид, ингибиторами COMT, такими как энтакапон или толкапон, ингибиторами MAO A/B, антиоксидантами, антагонистами аденозинового рецептора A2a, агонистами холинергического рецептора, антагонистами рецептора NMDA, антагонистами серотонинового рецептора и агонистами дофамина рецептора, такими как алентемол, бромокриптин, фенолдопам, лизурид, наксаголид, перголид и прамипексол.

Будет понятно, что агонист дофаминового рецептора может быть в форме фармацевтически приемлемой соли, например, представлять собой алентемола гидробромид, бромокриптина мезилат, фенолдопама мезилат, наксаголида гидрохлорид и перголида мезилат. Лизурид и прамипексол обычно применяются в несолевой форме.

[117] Подходящие лекарственные средства против болезни Альцгеймера включают ингибиторы бета-секретазы, ингибиторы гамма-секретазы, ингибиторы холинэстеразы, такие как донепезил, галантамин или ривастигмин, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, NSAID, в том числе ибупрофен, витамин E и антитела к амилоидам. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство против болезни Альцгеймера представляет собой мемантин.

[118] Подходящие антидепрессанты и противотревожные средства включают ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (в том числе трициклики подгруппы третичных аминов и трициклики подгруппы вторичных аминов), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (RIMA), ингибиторы обратного поглощения серотонина и норадреналина (SNRI), антагонисты кортикотропин-рилизинг фактора (CRF), антагонисты  $\alpha$ -адренорецептора, антагонисты рецептора нейрокина-1, атипичные антидепрессанты, бензодиазепины, агонисты или антагонисты 5-HT<sub>1A</sub>, особенно частичные агонисты 5-HT<sub>1A</sub>, и антагонисты кортикотропин-рилизинг фактора (CRF).

[119] Конкретные подходящие антидепрессанты и противотревожные средства включают амитриптилин, кломипрамин, доксефин, имипрамин и тримипрамин; амоксапин, дезипрамин, циталопрам, эсциталопрам, мапротилин, нортриптилин и протриптилин; флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин; изокарбоксазид, фенелзин, транилципромин и селегилин; моклобемид; венлафаксин; десвенлафаксин, дулоксетин; апрепитант; бупропион, вилазодон, мirtазапин, литий, нефазодон, тразодон и виллоксазин; алпразолам, хлордиазепоксид, клоназепам, хлоразепат, диазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам и празепам; буспирон, флезиноксан, гепирон и ипсапирон, ребоксетин, вортиоксетин, клоразепат и кетамин и их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления подходящими антидепрессантами и противотревожными средствами являются тианептин или его фармацевтически приемлемые соли.

[120] Подходящие антипсихотические средства и средства, стабилизирующие настроение, включают антагонисты D<sub>2</sub>, антагонисты 5HT<sub>2A</sub>, атипичные антипсихотические средства, литий и противосудорожные средства.

[121] Конкретные подходящие антипсихотические средства и средства, стабилизирующие настроение, включают хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, амисульприд, перфеназин, тиоридазин, трифлуоперазин, арипипразол, азенапин, клозапин, оланзапин, палиперидон, брекспипразол, палиперидон, карипразин, пимавансерин, илоперидон, луматеперон, MIN-101, кветиапин, рисперидон, зипрасидон, луразидон, флупентиксол, левомепромазин, перициазин, перфеназин, пимозид, прохлорперазин, зуклопентиксол, оланзапин и флуоксетин, литий, карбамазепин, ламотриджин,

вальпроевую кислоту, илоперидон, тиотиксен, габапентин, тиагабин и их фармацевтически приемлемые соли.

[122] Подходящие лекарственные препараты для лечения эпилепсии включают леветирацетам, окскарбазепин, клобазам, ретигабин, зонисамид, фелбамат, эсликарбазепина ацетат, лакосамид, карбамазепин, тиагабин, метсуксимид, прогабид, вальпроевую кислоту, ламотриджин, бриварацетам, руфинамид, топирамат и перампанел.

[123] Подходящие лекарственные препараты для улучшения внимания включают метилфенидат, атомоксетин, гуанфацин, D-амфетамин, лиздексамфетамин, метиламфетамин и клонидин.

[124] Подходящие лекарственные препараты, способствующие сну, включают рамелтеон, триазолам, зопиклон, эсзопиклон, золпидем, темазепам и тразодон.

[125] Подходящие лекарственные препараты, способствующие бодрствованию, включают модафинил, D-амфетамин, кофеин и армодафинил.

[126] Подходящие лекарственные препараты для лечения боли включают декстрометорфан, тапентадол, бупренорфин, кодеин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, морфин, налоксегол, оксикодон, трамадол, габапентил, дифлупреднат, прегабалин, ацетилсалициловую кислоту, бромфенак, диклофенак, дифлунисал, индометацин, кеторолак, меоксикан и напроксен.

[127] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и композиции, раскрытые в данном документе, можно применять в комбинации с другими видами терапии. Подходящие виды терапии включают психотерапию, когнитивно-поведенческую терапию, электроконвульсивную терапию, транскраниальную магнитную стимуляцию, стимуляцию блуждающего нерва и глубокую стимуляцию головного мозга.

[128] Соединения и композиции по настоящему изобретению предпочтительно составляют в виде единичной дозированной формы для легкости введения и однородности дозировки. Выражение “единичная дозированная форма”, используемое в данном документе, относится к физически дискретной единице средства, подходящей для субъекта, подлежащего лечению. Однако будет понятно, что решение касательно общего суточного применения соединений и композиций по настоящему изобретению будет принято лечащим врачом по результатам тщательной медицинской оценки.

[129] Количество соединения по настоящему изобретению, которое может быть объединено с материалом(-ами)-носителем(-ями) для получения композиции в форме для однократного введения, будет варьироваться в зависимости от ряда разных факторов, в том числе, например, от подвергаемого лечению организма и конкретного способа введения. Например, единичная дозированная форма может содержать от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг активного(-ых) ингредиента(-ов) для субъекта весом от приблизительно 50 до приблизительно 70 кг или от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 250 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг или от

приблизительно 1 до приблизительно 50 мг активного(-ых) ингредиента(-ов) для субъекта весом от приблизительно 50 до приблизительно 70 кг. Также следует понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного субъекта будет зависеть от ряда разных факторов, в том числе, например, от активности конкретного используемого соединения, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, режима питания, времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и оценки лечащего врача, а также тяжести конкретного заболевания, подвергаемого лечению. Количество соединения по настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

[130] Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована разными путями в зависимости от способа, применяемого для введения лекарственного средства. Как правило, готовый продукт для сбыта включает контейнер с вложенным в него фармацевтическим составом в подходящей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области и включают такие материалы, как бутылки (пластмассовые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические баллоны и т. п. Контейнер также может включать систему с контролем первого вскрытия для предотвращения несанкционированного доступа к содержанию упаковки. Кроме того, на контейнер нанесена этикетка, на которой описано содержание контейнера. Этикетка также может включать соответствующие предупреждения.

[131] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или нескольких терапевтических средств, предусмотренных в фармацевтической композиции, составляет менее 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% вес./вес., вес./об. или об./об.

[132] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или нескольких терапевтических средств, предусмотренных в фармацевтической композиции, составляет более 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25% 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25% 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25% 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25% 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25% 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25% 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25% 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25% 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25% 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25% 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25% , 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% вес./вес., вес./об. или об./об.

[133] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или нескольких

терапевтических средств, предусмотренных в фармацевтической композиции, находится в диапазоне от приблизительно 0,0001% до приблизительно 50%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 40%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 30%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 29%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 28%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 27%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 26%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 25%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 24%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 23%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 22%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 21%, от приблизительно 0,2% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,3% до приблизительно 19%, от приблизительно 0,4% до приблизительно 18%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 17%, от приблизительно 0,6% до приблизительно 16%, от приблизительно 0,7% до приблизительно 15%, от приблизительно 0,8% до приблизительно 14%, от приблизительно 0,9% до приблизительно 12%, от приблизительно 1% до приблизительно 10% вес./вес., вес./об. или об./об.

[134] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или нескольких терапевтических средств, предусмотренных в фармацевтической композиции, находится в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 4,5%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 4%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 3,5%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 1,5%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,9% вес./вес., вес./об. или об./об.

#### *Способы применения*

[135] В настоящее время было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению модулируют (например, обеспечивают агонистическое воздействие) TAAR1. Соответственно, в данном документе предусмотрены способы модулирования (например, агонистического воздействия) TAAR1 в клетке (например, клетке, экспрессирующей TAAR1), включающий приведение клетки в контакт с соединением по настоящему изобретению (например, соединением формулы I или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой солью, как, например, терапевтически эффективное количество соединения формулы I или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли).

[136] Если описанный в данном документе способ включает приведение клетки в контакт с соединением по настоящему изобретению, будет понятно, что способ можно осуществлять *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. Таким образом, некоторые варианты осуществления включают приведение клетки в контакт *in vitro*. Некоторые варианты осуществления включают приведение клетки в контакт *ex vivo*. Некоторые варианты осуществления включают приведение клетки в контакт *in vivo*, например, когда клетка находится в организме субъекта, такого как человек.



[137] Таким образом, в данном документе также предусмотрен способ модулирования (например, агонистического воздействия) TAAR1 у субъекта, нуждающегося в этом (например, субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, описанные в данном документе, такие как неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение, описанные в данном документе), включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы I или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли). Некоторые варианты осуществления включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Некоторые варианты осуществления включают введение соединения по настоящему изобретению в количестве, достаточном для модулирования (например, обеспечения агонистического воздействия) TAAR1 у субъекта.

[138] Соединение по настоящему изобретению может селективно модулировать (например, обеспечивать агонистическое воздействие) TAAR1, или оно может демонстрировать другие виды активности вместо или в дополнение к TAAR1-модулирующей активности. Например, было обнаружено, что определенные соединения по настоящему изобретению селективно модулируют (например, обеспечивают агонистическое воздействие) TAAR1, и определенные соединения по настоящему изобретению модулируют (например, обеспечивают агонистическое воздействие) TAAR1 и модулируют (например, обеспечивают антагонистическое воздействие) 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> или 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>7</sub>.

[139] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению является селективным в отношении TAAR1, например обеспечивает селективное агонистическое воздействие на TAAR1 в клетке или у субъекта. Если соединение описано в данном документе как “селективное” в отношении конкретной мишени, такой как TAAR1, то соединение связывается с указанной мишенью в большей степени, чем с другой мишенью, такой как 5-HT<sub>2A</sub> и/или 5-HT<sub>7</sub>, или другими потенциальными мишенями, например, встречаемыми в клетке. Селективность может быть измерена как результат деления значения EC<sub>50</sub> или IC<sub>50</sub> соединения при модулировании (например, агонистическом воздействии, ингибировании) активности конкретной мишени на значение EC<sub>50</sub> или IC<sub>50</sub> соединения при модулировании (например, агонистическом воздействии, ингибировании) активности другой мишени. Селективность также может быть измерена как результат деления значения K<sub>d</sub> аддукта соединения и конкретной мишени на значение K<sub>d</sub> аддукта соединения и другой мишени. В сопоставимых условиях испытания селективность может быть по меньшей мере 2-кратной, по меньшей мере 3-кратной, по меньшей мере 5-кратной, по меньшей мере 10-кратной, по меньшей мере 30-кратной, по меньшей мере 50-кратной, по меньшей мере 100-кратной или более чем 100-кратной.

[140] В других вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению модулирует (например, обеспечивает антагонистическое воздействие) 5-HT<sub>2A</sub>. В

некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению модулирует (например, обеспечивает антагонистическое воздействие) 5-НТ7. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению модулирует (например, обеспечивает антагонистическое воздействие) 5-НТ2А и 5-НТ7.

[141] Также в данном документе предусмотрены способы модулирования (например, антагонистического воздействия) 5-НТ2А, 5-НТ7 или 5-НТ2А и 5-НТ7 в клетке (например, клетке, экспрессирующей 5-НТ2А, 5-НТ7 или 5-НТ2А и 5-НТ7), включающие приведение клетки в контакт с соединением по настоящему изобретению (например, соединением формулы I или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой солью, как, например, терапевтически эффективное количество соединения формулы I или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли).

[142] Также в данном документе предусмотрен способ модулирования (например, антагонистического воздействия) 5-НТ2А, 5-НТ7 или 5-НТ2А и 5-НТ7 у субъекта, нуждающегося в этом (например, субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, описанные в данном документе, такие как неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение, описанные в данном документе), включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы I или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли). Некоторые варианты осуществления включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Некоторые варианты осуществления включают введение соединения по настоящему изобретению в количестве, достаточном для модулирования (например, обеспечения антагонистического воздействия) 5-НТ2А, 5-НТ7 или 5-НТ2А и 5-НТ7 соответственно у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ представляет собой способ модулирования (например, антагонистического воздействия) 5-НТ2А. В некоторых вариантах осуществления способ представляет собой способ модулирования (например, антагонистического воздействия) 5-НТ7. В некоторых вариантах осуществления способ представляет собой способ модулирования (например, антагонистического воздействия) 5-НТ2А и 5-НТ7. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению является селективным в отношении 5-НТ2А относительно 5-НТ7.

[143] Руководство по диагностике и статистическому учету психических расстройств, пятое изд., (“DSM-5”), опубликованное Американской ассоциацией психиатров в 2013 г. с внесенными изменениями и дополнениями, предоставляет стандартную диагностическую систему, которой специалисты следуют для диагностики различных заболеваний и нарушений, и оно включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В DSM-5 пытаются охватить большую часть пациентов с субсиндромальными смешанными симптомами с включением смешанного спецификатора. Кроме того, система кодов Международной статистической классификации заболеваний (ICD 10) является общепризнанной системой для передачи информации о конкретных диагнозах (например, в США для целей формирования счетов), и она включена в данный

документ посредством ссылки во всей своей полноте. Например, глава 6 ICD 10 касается кодов для заболеваний нервной системы.

[144] Способы по настоящему изобретению относятся к применению соединений по настоящему изобретению и композиций, раскрытых в данном документе, для лечения неврологических или психиатрических заболеваний или нарушений. Соответственно, в данном документе предусмотрен способ лечения неврологического или психиатрического заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению (например, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению). В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение описано в DSM-5 с внесенными изменениями и дополнениями или системе кодов Международной статистической классификации заболеваний (ICD 10).

[145] Неограничивающие примеры классов неврологических или психиатрических заболеваний или нарушений включают двигательные нарушения, когнитивные расстройства, боль, нарушения нервно-психического развития; расстройства шизофренического спектра и другие психотические расстройства; биполярное и связанные с ним расстройства; депрессивные расстройства; тревожные расстройства; обсессивно-компульсивное и связанные с ним расстройства; травматические и стрессорные расстройства; диссоциативные расстройства; расстройство, проявляющееся соматическими симптомами, и связанные с ним расстройства; расстройства приема пищи; непроизвольное мочеиспускание и дефекация; расстройства режима сна и бодрствования; нарушения половой функции; гендерная дисфория; антисоциальное поведение, расстройства привычек и влечений и расстройства поведения; расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивные расстройства; нейрокогнитивные расстройства; расстройства личности; парафилические расстройства; другие психические расстройства и двигательные нарушения, вызванные приемом лекарственных препаратов и другие неблагоприятные эффекты лекарственных препаратов.

[146] Неограничивающие примеры классов неврологических или психиатрических заболеваний или нарушений включают следующие.

*Двигательные нарушения*

[147] Тремор; дискинезия; дистония; судорожные сокращения; дисфония; атаксия (например, спиоцеребеллярная атаксия); миоклония; идиопатический тремор; эпилепсия; поздняя дискинезия; синдром беспокойных ног; синдром Туретта; мультисистемная атрофия (MSA); рассеянный склероз; болезнь Хантингтона; болезнь Паркинсона; паркинсонизм; атипичные варианты паркинсонизма (включающие, например, тремор при болезни Паркинсона); болезнь Вильсона; инсульт. Примеры акинезий и акинетико-ригидных синдромов включают болезнь Паркинсона, лекарственный паркинсонизм, постэнцефалитический паркинсонизм, вторичный паркинсонизм, паркинсонический синдром “паркинсонизм-плюс”, атипичный паркинсонизм, идиопатический паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемную атрофию, кортикобазальную

дегенерацию, комплекс паркинсонизм-ALS-деменция и кальцификацию базальных ядер головного мозга, паркинсонизм, вызванный приемом лекарственных препаратов (такой как паркинсонизм, вызванный приемом нейролептиков, злокачественный нейролептический синдром, острая дистония, вызванная приемом нейролептиков, острая акатизия, вызванная приемом нейролептиков, поздняя дискинезия, вызванная приемом нейролептиков, и постуральный тремор, вызванный приемом лекарственных препаратов), синдром Жилия де ла Туретта эпилепсию, мышечные спазмы и нарушения, ассоциированные с мышечной спастичностью или слабостью, включая виды тремора. Примеры видов дискинезии включают тремор при лекарственной (например, L-DOPA) дискинезии (такой как тремор в состоянии спокойствия, постуральный тремор, интенционный тремор), хорею (такую как хорея Сиденгама, болезнь Хантингтона, доброкачественная наследственная хорея, нейроакантоцитоз, симптоматическая хорея, лекарственная хорея и гемибаллизм), миоклонию (включая генерализованную миоклонию и очаговую миоклонию), судорожные сокращения (включая простые судорожные сокращения, сложные судорожные сокращения и симптоматические судорожные сокращения). Примеры видов дистонии включают генерализованную дистонию, идиопатическую дистонию, дистонию, вызванную лекарственными средствами, симптоматическую дистонию, пароксизмальную дистонию, очаговую дистонию, блефароспазм, оромандибулярную дистонию, спастическую дисфонию, спастическую кривошею, аксиальную дистонию, дистонический графоспазм и гемиплегическую дистонию. Другие примеры двигательных заболеваний или нарушений включают расстройство стереотипных движений, трудноизлечимое (хроническое) моторное нарушение, двигательное нарушение, вызванное приемом лекарственных препаратов, психогенные двигательные нарушения, вызванное приемом психоактивных веществ/лекарственных препаратов двигательное нарушение, экстрапирамидные двигательные нарушения, гиперкинетические двигательные нарушения, гипокинетические двигательные нарушения, альтернирующую гемиплегию, синдром Ангельмана, болезнь Галлервордена-Шпатца, атаксию, церебрально-миоклоническую диссинергию, атаксию-телеангиэктазию (синдром Луи-Бар), атаксию Фридрейха, наследственную спинальную атаксию, наследственный склероз позвоночника, болезнь Мачадо-Джозефа, спиноцереbellарную атаксию, прогрессирующую миоклоническую атаксию, атетоз, баллизм, блефароспазм (подергивание глаз), центральный паралич, позднюю дистонию, позднюю дискинезию, идиопатическую торсионную дистонию, торсионную дистонию, очаговую дистонию, идиопатическую наследственную дистонию, идиопатическую ненаследственную дистонию, шейную дистонию (спастическую кривошею), первичную дистонию, ротолицевую дистонию, диспраксию, бульбоспинальную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), синдром Шая-Дрейджера и синдром скованного человека (мышечной скованности). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения одного или нескольких симптомов эпилепсии и/или эпилептических припадков, включая абдоминальную эпилепсию, абсанс, приобретенную эпилепсию, приобретенную эпилептиформную афазию, синдром Экарди, синдром

Альперса, синдром Альперса-Гуттенлохера, синдром Ангельмана, доброкачественную очаговую эпилепсию, доброкачественную очаговую эпилепсию у детей, доброкачественную внутричерепную гипертензию, доброкачественную роландическую эпилепсию (BRE), нарушение CDKL5, детскую абсансную эпилепсию, церебрально-миоклоническую диссинергию, синдром Дузе, синдром Драве, очаговый эпилептический припадок с нарушением сознания, эпилепсию с большим эпилептическим припадком, эпилепсию с миоклоническим абсансом, эпилептическую гемиплегию, фебрильные эпилептические припадки, очаговые эпилептические припадки, эпилепсию лобной доли, эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими припадками, генетическую эпилепсию, синдром дефицита Glut1, гипоталамическую гамартому, идиопатическую эпилепсию, идиопатическую генерализованную эпилепсию, виды идиопатической локальной эпилепсии, идиопатическую парциальную эпилепсию, идиопатический эпилептический припадок, ювенильную абсансную эпилепсию, ювенильную миоклоническую эпилепсию, болезнь Лафора, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию Лафора, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Лассюэра-Грэхема-Литтла, синдром Леннокса, синдром Леннокса-Гасто, рефрактерную с медицинской точки зрения эпилепсию, мезиальный височный склероз, миоклонические припадки, эпилепсию у новорожденных, эпилепсию затылочной доли, синдром Отахара, синдром Панайотопулоса, теменную эпилепсию, эпилепсию, связанную с PCDH19, светочувствительную эпилепсию, виды прогрессирующей миоклонической эпилепсии, энцефалит Расмуссена, синдром Расмуссена, рефрактерную эпилепсию, судорожное расстройство, эпилептический статус, синдром Стерджа-Вебера, симптоматическую генерализованную эпилепсию, симптоматическую парциальную эпилепсию, связанный с ТВСК ID-синдром, височную эпилепсию, височные припадки, тонико-клонический припадок, синдром Веста, тремор, мозжечковый тремор, тремор при поражении сети оттока мозжечка, интенционный тремор, эссенциальный тремор, доброкачественный эссенциальный тремор, паркинсонический тремор и постуральный тремор, вызванный приемом лекарственных препаратов.

#### *Когнитивные расстройства*

[148] Болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; деменция (включая, например, семантическую деменцию; лобно-височную деменцию; деменцию с чертами депрессии; персистентную подкорковую деменцию; деменцию с тельцами Леви; комплекс паркинсонизм-ALS-деменция; деменцию, ассоциированную с другим заболеванием или нарушением, включая болезнь Альцгеймера; ишемию; мультиинфарктную деменцию; повреждение; проблемы с сосудами; инсульт; ВИЧ-инфекцию; болезнь Паркинсона; болезнь Хантингтона; синдром Дауна; болезнь Пика; болезнь Крейтцфельдта-Якоба; перинатальную гипоксию или злоупотребление психотропными веществами), делирий; амнестические расстройства или возрастное снижение интеллекта. Когнитивные расстройства включают снижение когнитивных функций или доменов когнитивных функций, например кратковременной памяти, внимания и бдительности, вербального научения и памяти, визуального научения и памяти, рассуждения и способности к

принятию решений (например, исполнительной функции, скорости обработки и/или социального познания). В частности, на когнитивное нарушение могут указывать дефицит внимания, беспорядочное мышление, замедленное мышление, сложность при понимании, плохая концентрация, нарушение способности к принятию решений, плохая память, сложности при выражении мыслей и/или сложности при объединении мыслей, чувств и поведения или сложности при пресечении ненужных мыслей. Когнитивные расстройства могут проявляться в виде дефицита когнитивной деятельности (домены когнитивных функций, как определено в DSM-5, представляют собой комплексное внимание, исполнительную функцию, научение и память, речь, перцептивно-моторную деятельность, социальное познание) и иногда ассоциированы с дефицитом пути передачи сигнала дофамина; и иногда ассоциированы с дисфункцией базальных ядер; и иногда ассоциированы с дерегуляцией локомоторной активности; и иногда ассоциированы с нарушением функционирования префронтальной коры.

### *Боль*

[149] Фибромиалгия; нейропатическая боль (включая, например, постгерпетическую невралгию (или после излеченного опоясывающего лишая), рефлекторную симпатическую дистрофию/каузалгию или повреждение нерва, фантомную боль в ампутированных конечностях, туннельный синдром запястья и периферическую невропатию (такую как диабетическая невропатия или невропатия, возникающая вследствие систематического употребления алкоголя)), нейропатическая боль, сопровождающаяся повышением чувствительности, воспалительная боль; острая боль; ноцицептивная боль; артритная боль; ревматоидный артрит; остеоартрит; боль в суставах; скелетно-мышечная боль; боль в спине; дорсалгия; протрузия межпозвоночного диска; боль в бедре; боль во внутренних органах; головная боль; тензионная головная боль; острая тензионная головная боль; хроническая тензионная головная боль; хроническая кластерная головная боль; обычная мигренозная боль; классическая мигренозная боль; кластерная головная боль; головная боль смешанного типа; посттравматическая головная боль; головная боль от чрезмерного напряжения зрения; короткодлительная односторонняя невралгическая головная боль (SUNCT); синдром SUNCT, опоясывающий герпес; острый опоясывающий герпес; опоясывающий лишай; постгерпетическая невралгия (после излеченного опоясывающего лишая); каузалгия; центральная боль; центральный болевой синдром; хроническая боль в спине; невралгия; нейропатический болевой синдром; невропатия; диабетическая невропатия; связанная с диабетом невропатия; связанная с диабетом невралгия; фиброзит; периферическая невропатия, вызванная химиотерапией; заболевание периферической нервной системы; периферическая невропатия; невралгия; повреждение нерва; нейропатическая боль, сопровождающаяся повышением чувствительности; комплексный регионарный болевой синдром; компрессионная невропатия; боль в черепно-лицевом отделе; хроническая боль в суставах; хроническая боль в коленях; хронический болевой синдром; боль при раке; невралгия тройничного нерва; мучительный спазм; рефлекторная симпатическая каузалгия; болезненная

периферическая невропатия; повреждение спинномозгового нерва; арахноидит; боль в позвоночнике; синдром Бернгардта-Рота (парестетическая мералгия); туннельный синдром запястья; синдром потери ликвора; болезнь Шарко-Мари-Тута; наследственная моторно-сенсорная невропатия; мышечная атрофия перонеального типа; синдром “кластер-тик”; копчиковые болевые синдромы; синдром сдавления; дегенеративное заболевание межпозвонковых дисков; синдром неудачно оперированного позвоночника; генитально-тазовая боль/расстройство пениляции; подагра; воспалительная боль; люмбальная радикулопатия; неврома (болезненный рубец); боль, ассоциированная с рассеянным склерозом; дисфункция тазовой диафрагмы; фантомная боль в ампутированных конечностях; синдром грушевидной мышцы; психогенная боль; корешковый болевой синдром; синдром Редера; отраженная боль; рефлекторный симпатический дистрофический синдром; воспаление седалищного нерва; боль в пояснично-крестцовом отделе; сколиоз; позвоночная грыжа; соматическая боль; спинальный стеноз; синдром скованного человека/синдром мышечной скованности; боль культи; симпатически поддерживаемая боль; синдром Толоса-Ханта; травма от внезапного резкого движения головы; боль, ассоциированная с лаймской болезнью.

#### *Нарушения нервно-психического развития*

[150] Умственная отсталость (нарушение умственного развития); общая задержка развития; неуточненная умственная отсталость (нарушение умственного развития); нарушение речи; нарушение речевых звуков; нарушение плавности речи с началом в детском возрасте (заикание); социальное (прагматическое) расстройство общения; неуточненное расстройство общения; расстройство аутистического спектра (включая, например, синдром Аспергера; общее расстройство развития; синдром Ретта и синдром ломкой X-хромосомы); расстройство дефицита внимания с гиперактивностью; другое уточненное расстройство дефицита внимания с гиперактивностью; неуточненное расстройство дефицита внимания с гиперактивностью; специфическое нарушение способности к научению; детское нарушение способности к научению; диспраксия; расстройство стереотипных движений; тиковые расстройства; другое уточненное тиковое расстройство; неуточненное тиковое расстройство; другое уточненное нарушение нервно-психического развития; неуточненное нарушение нервно-психического развития.

#### *Расстройства шизофренического спектра и другие психотические расстройства*

[151] Шизотипическое расстройство (личности); бредовое расстройство; кратковременное психотическое расстройство; индуцированное психотическое расстройство; шизофреноформное расстройство; шизофрения (параноидная, дезорганизованная, кататоническая или недифференцированная); шизоаффективное расстройство; психическое расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ/лекарственных препаратов; психическое расстройство, вызванное другим медицинским состоянием; кататония, ассоциированная с другим психическим расстройством (спецификатор кататонии); кататоническое расстройство, вызванное другим медицинским состоянием; неуточненная кататония; другое уточненное расстройство

шизофренического спектра и другое психическое расстройство; неуточненное расстройство шизофренического спектра и другое психическое расстройство. Шизофрения представляет собой расстройство неизвестной этиологии, которое обычно впервые появляется в старшем юношеском возрасте и характеризуется такими характеристиками, как психотические симптомы, стадийное прогрессирование и развитие и/или ухудшение социального поведения и способности к профессиональной деятельности. Характерными психотическими симптомами являются нарушения содержания мыслей (например, множественные, фрагментарные, несвязные, неправдоподобные или просто бредовые мысли или идеи преследования) и мышления (например, потеря ассоциаций, игра воображения, несвязность вплоть до невразумительности), а также нарушения восприятия (например, галлюцинации), эмоций (например, поверхностные или неполноценные эмоции), самовосприятия, намерений, побуждений и/или взаимоотношений с людьми и психомоторные нарушения (например, кататония). С данным расстройством также ассоциированы другие симптомы. Шизофрению подразделяют на подгруппы: параноидный тип, характеризующийся бредовыми идеями и галлюцинациями и отсутствием нарушения мыслей, дезорганизованного поведения и эмоциональной тупости; дезорганизованный тип, также называемый “гебефренической шизофренией”, при котором вместе присутствуют нарушение мыслей и уплощение эмоций; кататонический тип, при котором очевидны выраженные психомоторные нарушения, и симптомы могут включать кататонический ступор и восковую гибкость; и недифференцированный тип, при котором присутствуют психотические симптомы, но не удовлетворяются критерии параноидного, дезорганизованного или кататонического типа. Симптомы шизофрении обычно проявляются в трех широких категориях: положительные, отрицательные и когнитивные симптомы. Положительными симптомами являются симптомы, которые представляют собой “превышение” нормальных переживаний, такие как галлюцинации и бредовые идеи. Отрицательными симптомами являются симптомы, при которых субъект страдает от отсутствия нормальных переживаний, такие как ангедония и отсутствие социального взаимодействия. Когнитивные симптомы относятся к когнитивному нарушению у больных шизофренией, такому как отсутствие длительно удерживаемого внимания и невозможность принятия решений.

#### *Биполярное и связанные с ним расстройства*

[152] Биполярное расстройство I; биполярное расстройство II; циклотимическое расстройство; биполярное и связанное с ним расстройство, вызванные приемом психоактивных веществ/лекарственных препаратов; биполярное и связанное с ним расстройство, вызванные другим медицинским состоянием; другое уточненное биполярное и связанное с ним расстройство; неуточненное биполярное и связанное с ним расстройство; спецификаторы для биполярного и связанных с ним расстройств. Биполярные расстройства (включая как биполярное расстройство I, так и биполярное расстройство II) являются тяжелыми психическими расстройствами, которые встречаются у примерно 2% популяции и поражают два пола одинаково. Это рецидивирующе-ремиттирующее состояние,



характеризующееся циклическим повторением приподнятого (т. е. маниакального) и подавленного настроения, что отличает его от других расстройств, таких как большое депрессивное расстройство и шизофрения. Биполярное расстройство I определяется наличием полного маниакального эпизода, хотя большинство индивидуумов испытывают сильную депрессию. Симптомы мании включают приподнятое или легковозбудимое настроение, гиперактивность, бред величия, сниженную потребность во сне, скачку идей и, в некоторых случаях, психоз. Депрессивные эпизоды характеризуются ангедонией, грустным настроением, отчаянием, плохой самооценкой, ухудшенной концентрацией и сонливостью. Биполярное расстройство II определяется наличием эпизода большого депрессивного расстройства и гипоманиакального эпизода (менее выраженной мании), хотя субъекты проводят существенно больше времени в депрессивном состоянии. Другие связанные состояния включают циклотимическое расстройство.

#### *Депрессивные расстройства*

[153] Депрессия, деструктивное расстройство регуляции настроения; большое депрессивное расстройство (MDD) (униполярная депрессия); устойчивое депрессивное расстройство (дистимия); предменструальное дисфорическое расстройство; депрессивное расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ/лекарственных препаратов; терапевтически резистентная депрессия; депрессивное расстройство, вызванное другим медицинским состоянием; другое уточненное депрессивное расстройство; неуточненное депрессивное расстройство; добавочное большое депрессивное расстройство.

#### *Тревожные расстройства*

[154] Тревожность; тревожное расстройство, вызванное разлукой; избирательный мутизм; специфическая фобия; социальное тревожное расстройство (социофобия); паническое расстройство; спецификатор панической атаки; агорафобия; генерализованное тревожное расстройство; тревожное расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ/лекарственных препаратов; тревожное расстройство, вызванное другим медицинским состоянием; другое уточненное тревожное расстройство; неуточненное тревожное расстройство. Тревожные расстройства характеризуются страхом, волнением и беспокойством, обычно являются генерализованными и ненаправленными, как чрезмерная реакция на какую-либо ситуацию. Тревожные расстройства отличаются ситуациями или типами объектов, которые вызывают страх, тревожность или избегающее поведение, а также ассоциированными когнитивными идеями. Тревожность отличается от страха тем, что тревожность представляет собой эмоциональный ответ на предполагаемую угрозу в будущем, в то время как страх ассоциирован с предполагаемой или реальной текущей угрозой. Они также отличаются содержанием ассоциированных с ними мыслей или убеждений. Примеры тревожных расстройств включают тревожное расстройство, вызванное разлукой, избирательный мутизм, специфическую фобию; социальное тревожное расстройство (социофобию); паническое расстройство; спецификатор панической атаки; агорафобию; генерализованное тревожное расстройство; тревожное расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ/лекарственных препаратов;

тревожное расстройство, вызванное другим медицинским состоянием, тревожно-ипохондрический синдром, социальное (прагматическое) расстройство общения, другое уточненное тревожное расстройство и неуточненное тревожное расстройство; стрессорные расстройства, включающие реактивное расстройство привязанностей, расторможенное расстройство социальной активности, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), острое стрессовое расстройство и расстройство приспособительных реакций.

*Обсессивно-компульсивное и связанные с ним расстройства*

[155] Обсессивно-компульсивное расстройство; телесное дисморфическое расстройство; патологическое накопительство; трихотилломания (расстройство, характеризующееся бессознательным вырыванием собственных волос); дерматилломания (расстройство, характеризующееся сдиранием собственной кожи); обсессивно-компульсивное и связанное с ним расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ/лекарственных препаратов; обсессивно-компульсивное и связанное с ним расстройство, вызванное другим медицинским состоянием; другое уточненное обсессивно-компульсивное и связанное с ним расстройство; неуточненное обсессивно-компульсивное и связанное с ним расстройство.

*Травматические и стрессорные расстройства*

[156] Реактивное расстройство привязанностей; расторможенное расстройство социальной активности, посттравматическое стрессовое расстройство, острое стрессовое расстройство; расстройство приспособительных реакций; другое уточненное травматическое и стрессорное расстройство; неуточненное травматическое и стрессорное расстройство.

*Диссоциативные расстройства*

[157] Диссоциативное расстройство личности; диссоциативная амнезия; синдром деперсонализации/дереализации; другое уточненное диссоциативное расстройство; неуточненное диссоциативное расстройство.

*Расстройство, проявляющееся соматическими симптомами, и связанные с ним расстройства*

[158] Расстройство, проявляющееся соматическими симптомами; тревожно-ипохондрический синдром; конверсионное расстройство (расстройство, проявляющееся функционально-неврологическими симптомами); психологические факторы, влияющие на другие медицинские состояния; симулятивное расстройство; другое уточненное расстройство, проявляющееся соматическими симптомами, и связанное с ним расстройство; неуточненное расстройство, проявляющееся соматическими симптомами, и связанное с ним расстройство.

*Расстройства приема пищи*

[159] Пикацизм; руминация; избегающее/ограничивающее расстройство приема пищи; нервная анорексия; нервная булимия; компульсивное переедание; другое уточненное расстройство приема пищи; неуточненное расстройство приема пищи.

*Непроизвольное мочеиспускание и дефекация*

[160] Недержание мочи; недержание кала; другое уточненное непроизвольное мочеиспускание и дефекация; неуточненное непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

*Расстройства режима сна и бодрствования*

[161] Нарушение сна; гиперсомнолентное расстройство; нарколепсия; синдром обструктивного апноэ-гипапноэ сна; апноэ сна центрального происхождения; гиповентиляция, связанная со сном; расстройства суточного цикла сна и бодрствования; нарушения активации в фазе сна с медленным движением глаз; расстройство в виде кошмарных сновидений; нарушение поведения в фазе сна с быстрым движением глаз; синдром беспокойных ног; расстройство сна, вызванное приемом психоактивных веществ/лекарственных препаратов; другое уточненное расстройство сна; неуточненное расстройство сна; другое уточненное гиперсомнолентное расстройство; неуточненное гиперсомнолентное расстройство; другое уточненное расстройство режима сна и бодрствования; неуточненное расстройство режима сна и бодрствования.

*Нарушения половой функции*

[162] Отсроченная эякуляция; нарушение эрекции; оргазмическая дисфункция у женщин; нарушение полового влечения/возбуждения у женщин; генитально-тазовая боль/расстройство пенетрации; сниженное половое влечение у мужчин; преждевременная (ранняя) эякуляция; нарушение половой функции, вызванное приемом психоактивных веществ/лекарственных препаратов; другое уточненное нарушение половой функции; неуточненное нарушение половой функции.

*Гендерная дисфория*

[163] Гендерная дисфория; другая уточненная гендерная дисфория; неуточненная гендерная дисфория.

*Антисоциальное поведение, расстройства привычек и влечений и расстройства поведения*

[164] Нарушение социального поведения; вызывающее оппозиционное расстройство; интермиттирующее эксплозивное расстройство; расстройство поведения; антисоциальное расстройство личности; импульсивное поджигательство; импульсивное воровство; другое уточненное антисоциальное поведение, расстройство привычек и влечений и расстройство поведения; неуточненное антисоциальное поведение, расстройство привычек и влечений и расстройство поведения.

*Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивные расстройства*

[165] Зависимость; расстройство, связанное с употреблением алкоголя; алкогольная интоксикация; синдром отмены алкоголя; неуточненное расстройство, связанное с употреблением алкоголя; фетальный алкогольный синдром; интоксикация кофеином; синдром отмены кофеина; неуточненное расстройство, связанное с употреблением кофеина; расстройство, связанное с употреблением каннабиса; интоксикация каннабисом; синдром отмены каннабиса; неуточненное расстройство, связанное с употреблением каннабиса; расстройство, связанное с употреблением фенциклидина; расстройство,

связанное с употреблением других галлюциногенов; интоксикация фенциклидином; интоксикация другими галлюциногенами; длительное расстройство восприятия, вызванное галлюциногенами; неуточненное расстройство, связанное с употреблением фенциклидина; неуточненное расстройство, связанное с употреблением галлюциногенов; расстройство, связанное с употреблением летучих веществ наркотического действия; интоксикация летучими веществами наркотического действия; неуточненное расстройство, связанное с употреблением летучих веществ наркотического действия; расстройство, связанное с употреблением опиоидов; интоксикация опиоидами; синдром отмены опиоидов; неуточненное расстройство, связанное с употреблением опиоидов; расстройство, связанное с употреблением седативных, снотворных или анксиолитических средств; интоксикация седативными, снотворными или анксиолитическими средствами; синдром отмены седативных, снотворных или анксиолитических средств; седативных, неуточненное расстройство, связанное с употреблением снотворных или анксиолитических средств; расстройство, связанное с употреблением стимуляторов; интоксикация стимуляторами; синдром отмены стимуляторов; неуточненное расстройство, связанное с употреблением стимуляторов; расстройство, связанное с употреблением табака; синдром отмены табака; неуточненное расстройство, связанное с употреблением табака; расстройство, связанное с употреблением других (или неизвестных) веществ; интоксикация другими (или неизвестными) веществами; синдром отмены других (или неизвестных) веществ; неуточненное расстройство, связанное с употреблением других (или неизвестных) веществ; патологическое влечение к азартным играм.

#### *Нейрокогнитивные расстройства*

[166] Делирий; другой уточненный делирий; неуточненный делирий; большие и умеренные нейрокогнитивные расстройства; большое и умеренное нейрокогнитивное расстройство, вызванное болезнью Альцгеймера; большое и умеренное лобно-височное нейрокогнитивное расстройство; большое и умеренное нейрокогнитивное расстройство с тельцами Леви; большое и умеренное сосудистое нейрокогнитивное расстройство; большое и умеренное нейрокогнитивное расстройство, вызванное травматическим повреждением головного мозга; большое и умеренное нейрокогнитивное расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ/лекарственных препаратов; большое и умеренное нейрокогнитивное расстройство, вызванное ВИЧ-инфекцией; большое и умеренное нейрокогнитивное расстройство, вызванное прионным заболеванием; большое и умеренное нейрокогнитивное расстройство, вызванное болезнью Паркинсона; большое и умеренное нейрокогнитивное расстройство, вызванное болезнью Хантингтона; большое и умеренное нейрокогнитивное расстройство, вызванное другим медицинским состоянием; большое и умеренное нейрокогнитивное расстройство, вызванное сложной этиологией; неуточненное нейрокогнитивное расстройство.

#### *Расстройства личности*

[167] Пространственные модели расстройств личности; генерализованное расстройство личности; параноидное расстройство личности; шизоидное расстройство

личности; шизотипическое расстройство личности; антисоциальное расстройство личности; пограничное расстройство личности; истерическое расстройство личности; нарциссическое расстройство личности; избегающее расстройство личности; зависимое расстройство личности; обсессивно-компульсивное расстройство личности; перестройка личности, вызванное другим медицинским состоянием; другое уточненное расстройство личности; неуточненное расстройство личности.

*Парафилические расстройства*

[168] Вуайеризм; эксгибиционизм; фроттеризм; сексуальный мазохизм; сексуальный садизм; педофилия; фетишизм; трансвестизм; другое уточненное парафилическое расстройство; неуточненное парафилическое расстройство.

*Другие психические расстройства*

[169] Другое уточненное психическое расстройство, вызванное другим медицинским состоянием; неуточненное психическое расстройство, вызванное другим медицинским состоянием; другое уточненное психическое расстройство; неуточненное психическое расстройство.

*Двигательные нарушения, вызванные приемом лекарственных препаратов, и другие неблагоприятные эффекты лекарственных препаратов*

[170] Паркинсонизм, вызванный приемом нейролептиков, паркинсонизм, вызванный приемом других лекарственных препаратов; злокачественный нейролептический синдром; острая дистония, вызванная приемом лекарственных препаратов; острая акатизия, вызванная приемом лекарственных препаратов; поздняя дискинезия; поздняя дистония, поздняя акатизия; постуральный тремор, вызванный приемом лекарственных препаратов; двигательное нарушение, вызванное приемом других лекарственных препаратов; синдром отмены антидепрессантов; другой неблагоприятный эффект лекарственного препарата.

*Симптомы неврологических или психиатрических заболеваний и нарушений*

[171] Неврологические или психиатрические заболевания или нарушения могут проявляться в виде ряда разных симптомов. Неограничивающие примеры симптомов неврологических или психиатрических заболеваний или нарушений включают такие симптомы, как апатия, депрессия, тревожность, когнитивное нарушение, психоз, агрессивность, волнение, расстройства привычек и влечений, расстройства сна, приподнятое или легковозбудимое настроение, гиперактивность, бред величия, сниженная потребность во сне, “скачка” мыслей и, в некоторых случаях, психоз, ангедония, грустное настроение, отчаяние, плохая самооценка, ухудшенная концентрация и сонливость, боковой амиотрофический склероз, первичный боковой склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, прогрессирующий бульбарный паралич (атрофия), заболевания, представляющие собой спинальную мышечную атрофию с псевдобульбарным синдромом (например, SMA I типа, также называемая болезнью Верднига-Гоффманна, SMA II типа, SMA III типа, также называемая болезнью Кугельберга-Веландера, и болезнь Кеннеди, также называемая прогрессирующей спинобульбарной мышечной атрофией), болезнь

Галлервордена-Шпатца, болезнь Зейтельбергера (младенческая нейроаксональная дистрофия), адренолейкодистрофия, болезнь Александра, аутосомно-доминантная мозжечковая атаксия (ADCA), истинная вегетативная недостаточность (синдром Бредбери-Эгглстона), синдром CADASIL и нарушения, представляющие собой нейрональный цероидный липофусциноз, такие как болезнь Баттена (Шпильмайера-Фогта-Шегрена)), сенильная деменция, болезнь Альцгеймера с ранним началом, деменция типа болезни Альцгеймера, потеря когнитивной деятельности, памяти, амнезия/амнестический синдром, расстройства сознания, кома, снижение внимания, нарушение речи, агнозия, афазия, апраксия, легкое когнитивное нарушение (MCI), доброкачественная забывчивость, легкое когнитивное расстройство, большое нейрокогнитивное расстройство, нейрокогнитивное расстройство, вызванное заболеванием (например, болезнью Хантингтона, болезнью Паркинсона, прионным заболеванием, травматическим повреждением головного мозга, ВИЧ или СПИД), болезнь Бинсвангера (субкортикальная лейкоэнцефалопатия) и синдром Капграса; или любые другие симптомы, ассоциированные с неврологическим или психиатрическим заболеванием или нарушением, раскрытыми в данном документе.

[172] Агонисты TAAR1 также применимы для регуляции обмена веществ. *Molecular Metabolism* 5 (2016) 47-56.

[173] В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляют собой шизофрению.

[174] В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляют собой биполярное расстройство.

[175] В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляют собой болезнь Паркинсона.

[176] В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляют собой болезнь Альцгеймера.

[177] В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляют собой расстройство аутистического спектра.

[178] В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляют собой расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, или аддиктивное расстройство.

[179] В некоторых вариантах осуществления неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляют собой метаболическое заболевание. Примеры метаболического заболевания включают без ограничения нарушение переносимости глюкозы; повышенный уровень глюкозы в крови; повышенный уровень глюкозы в крови натощак; инсулиновую резистентность; нечувствительность к инсулину; гипергликемию; избыточный вес или повышенный вес; повышенный индекс массы тела; метаболический синдром; диабет, в том числе диабет 1 типа и диабет 2 типа.

[180] Терапевтически эффективное количество терапевтического средства (например, соединения по настоящему изобретению), подлежащее введению субъекту в соответствии со способами, описанными в данном документе, может быть определено

врачом средней квалификации с применением руководства, представленного в данном документе, и других способов, известных из уровня техники. Например, подходящие дозировки в зависимости, среди прочего, от пути введения находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг.

[181] Терапевтическое средство, описанное в данном документе, в том числе соединение по настоящему изобретению, можно вводить посредством различных путей введения, включая, например, пероральный, поступающий с пищей, местный, трансдермальный, ректальный, парентеральный пути введения (например, внутриаартериальную, внутривенную, внутримышечную, подкожную инъекцию, внутривожную инъекцию), внутривенную инфузию и ингаляцию (например, внутривенную, интраназальную или пероральную ингаляцию, интраназальные капли), в зависимости от соединения и конкретного заболевания, подлежащего лечению. Введение может быть местным или системным, как указано. Предпочтительный способ введения может варьироваться в зависимости от конкретного выбранного соединения. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят внутривенно.

[182] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают предоставление субъекту одного или нескольких других видов терапии (например, психотерапии, когнитивно-поведенческой терапии, электроконвульсивной терапии, транскраниальной магнитной стимуляции, стимуляции блуждающего нерва и глубокой стимуляции головного мозга). В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических средств (например, терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических средств). Примеры подходящих дополнительных терапевтических средств включают лекарственные средства против болезни Паркинсона, лекарственные средства против болезни Альцгеймера, антидепрессанты, антипсихотические средства, антиишемические средства, депрессанты ЦНС, антихолинергические средства, ноотропы, лекарственный препарат для лечения эпилепсии, лекарственные препараты для улучшения внимания (например, ADD/ADHD), лекарственные препараты, способствующие сну, лекарственные препараты, способствующие бодрствованию, и лекарственные препараты для лечения боли. Другие подходящие дополнительные виды терапии и терапевтические средства для применения в способах, раскрытых в данном документе, включают таковые, рассмотренные в данном документе, связанные с комбинированной терапией и фармацевтическими комбинациями.

[183] При введении в комбинации с другим средством терапии соединения по настоящему изобретению можно вводить перед, после или одновременно с другим средством терапии (например, дополнительным(-и) терапевтическим(-и) средством(-ами)). Если два или более терапевтических средств совместно вводят параллельно (например,

одновременно), то соединение по настоящему изобретению и другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а) могут находиться в отдельных составах или в одном и том же составе. В качестве альтернативы соединение по настоящему изобретению и другое средство терапии можно вводить последовательно (например, в виде отдельных композиций) в пределах подходящего временного отрезка, определяемого врачом-специалистом (например, периода времени, достаточного для обеспечения перекрывания фармацевтических эффектов соединения по настоящему изобретению и другого средства терапии).

#### ПРИМЕРЫ

[184] Соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью ряда способов, известных специалисту в данной области органического синтеза, принимая во внимание способы, реакционные схемы и примеры, предусмотренные в данном документе. Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или с помощью их вариаций, как понятно специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают без ограничения описанные ниже. Реакции осуществляются в растворителе или смеси растворителей, соответствующих применяемым реагентам и материалам и подходящих для проводимых превращений. Специалисту в данной области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, присутствующая в молекуле, должна соответствовать предполагаемым превращениям. Это иногда будет требовать решения касательно модификации порядка стадий синтеза или выбора одной конкретной схемы способа относительно другой с целью получения требуемого соединения по настоящему изобретению. Примеры изображены с относительной стереохимией, за исключением случаев, где конкретно указано иное.

[185] Исходные материалы в целом доступны из коммерческих источников, таких как Sigma Aldrich или другие коммерческие поставщики, или их получают, как описано в данном изобретении, или легко получают с применением способов, широко известных специалистам в данной области техники (например, получают с помощью способов, в общем описанных в Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>nd</sup> ed., Wiley-VCH Weinheim, Germany (1999), or Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая дополнения (также доступные посредством онлайн-базы данных Beilstein).

[186] Для иллюстративных целей схемы реакций, изображенные ниже, предоставляют потенциальные пути синтезирования соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Специалисту в данной области техники будет понятно, что могут применяться другие пути синтеза для синтезирования соединений по настоящему изобретению. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и рассматриваются ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко заменены для обеспечения ряда производных и/или условий реакции. Кроме того, множество соединений, полученных с помощью способов,



описанных ниже, можно дополнительно модифицировать в свете данного изобретения с применением традиционной химии, широко известной специалистам в данной области техники.

[187] При получении соединения по настоящему изобретению может быть необходимой защита отдаленных функциональных групп промежуточных соединений. Необходимость в такой защите будет варьироваться в зависимости от природы отдаленных функциональных групп и условий способов получения. Необходимость в такой защите легко определяется специалистом в данной области техники. Для общего описания защитных групп и их применения см. Greene, T.W. *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley (2007). Защитные группы, включенные в получение соединений по настоящему изобретению, такие тритиловая защитная группа, могут быть показаны в виде одного региоизомера, но могут также существовать в виде смеси региоизомеров.

[188] Следующие сокращения, применяемые в данном документе ниже, имеют соответствующие значения:

Ac ацетил;  
 ACN ацетонитрил; водн. водный;  
 BSA бычий сывороточный альбумин; Вос *трет*-бутилоксикарбонил;  
 С Цельсия; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> дихлорметан;  
 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> карбонат цезия; d дуплет;  
 dd дуплет дуплетов; dba дибензилиденацетон  
 DCM дихлорметан; DEA диэтиламин;  
 DEAD диэтилазодикарбоксилат; DIPEA/DIEA *N, N*-диизопропилэтиламин;  
 DIAD диизопропилазодикарбоксилат;  
 DMA диметилацетамид DMF *N, N*-диметилформамид;  
 DMSO диметилсульфоксид;  
 EDC 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;  
 EDTA этилендиаминтетрауксусная кислота;  
 EtOAc этилацетат; EtOH этанол;  
 г грамм; ч час(ы);  
 HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота);  
 HPLC жидкостная хроматография высокого давления;  
 HTRF гомогенная флуоресценция с временным разрешением;  
 кг килограмм; KRH буфер Кребса-Рингера-Хенселейта;  
 л литр; LC жидкостная хроматография;  
 LCMS жидкостная хроматография и масс-спектрометрия;  
 LiOH гидроксид лития; MeOH метанол;  
 MS масс-спектрометрия; М молярный;  
 m мультиплет; *m*-CPBA 3-хлорпероксибензойная кислота;  
 Me метил; мин/мин. минуты;  
 мл миллилитр(ы); мкМ микромолярный;

масса/заряд соотношение массы к заряду; нм нанометр;  
 нМ наномолярный; н. нормальный;  
 NMP N-метилпирролидон; ЯМР ядерный магнитный резонанс;  
 PBS-EDTA фосфатно-буферный солевой раствор-этилендиаминтетрауксусная кислота;  
 Pd(OAc)<sub>2</sub> ацетат палладия(II); PG защитная группа;  
 Ph фенил; PS на полимерной подложке;  
 rac рацемический; к. т. комнатная температура  
 s синглет; нас. насыщенный;  
 SFC сверхкритическая флюидная хроматография;  
 t триплет; t-Bu *трет*-бутил;  
 TEA триэтиламин; toI толуол;  
 TFA трифторуксусная кислота; TFE трифторэтанол;  
 THF тетрагидрофуран; TLC тонкослойная хроматография  
 X-Phos 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

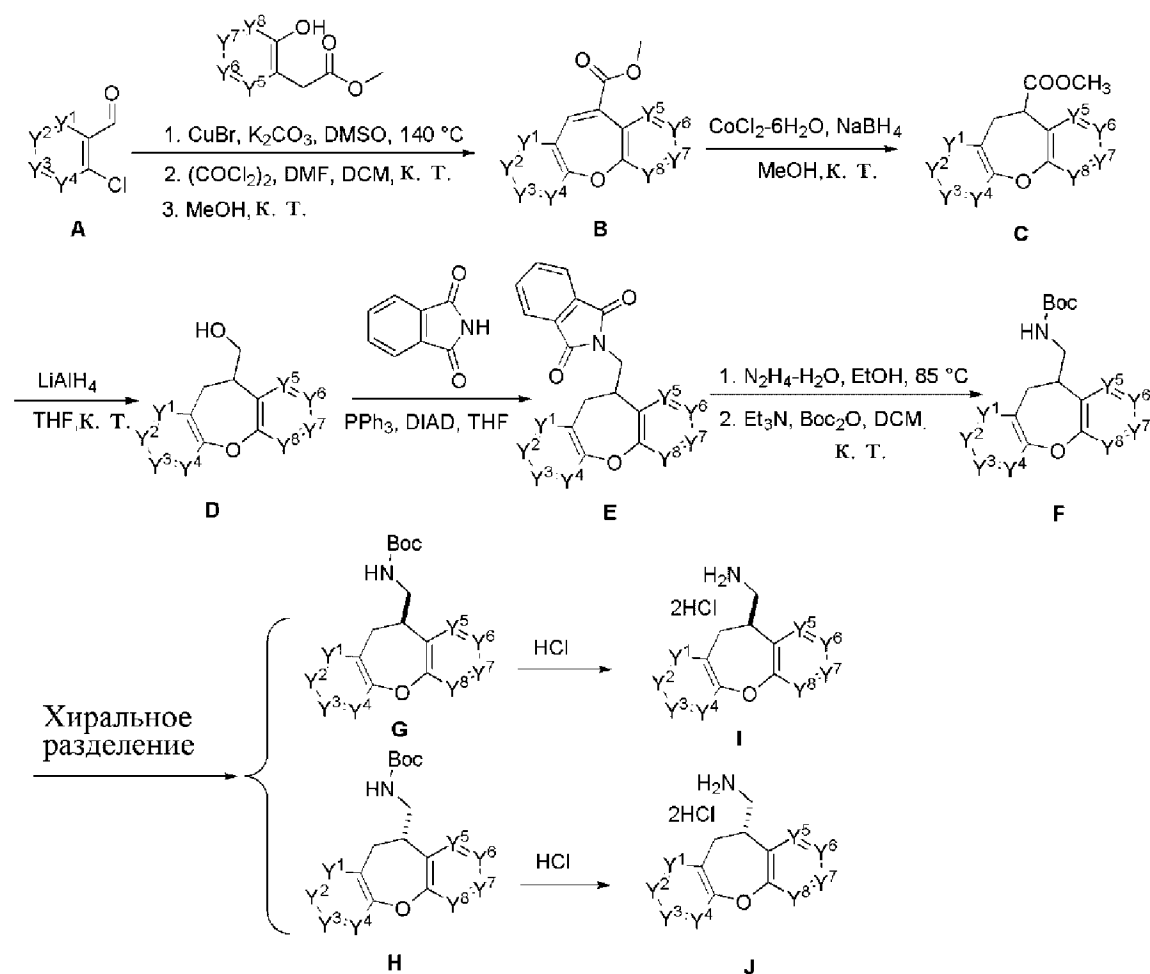
[189] **Общие схемы синтеза.** Следующие примеры получали, выделяли и характеризовали с применением способов, раскрытых в данном документе. В следующих примерах демонстрируется частичный объем данного изобретения, и они не предназначены для ограничения объема данного изобретения.

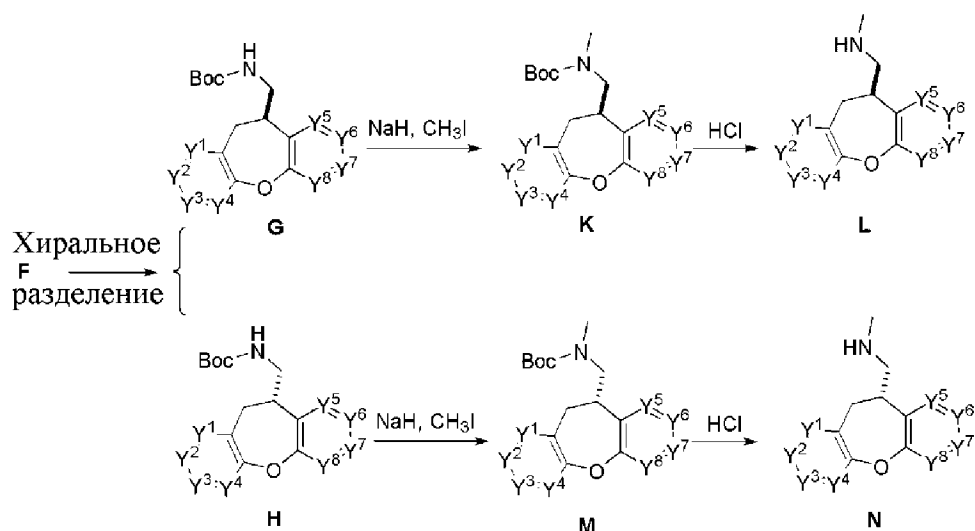
[190] Если не указано иное, исходные материалы в целом доступны из неограничивающего коммерческого источника, такого как TCI Fine Chemicals (Япония), Шанхай Chemhere Co., Ltd.(Шанхай, Китай), Aurora Fine Chemicals LLC (Сан-Диего, Калифорния), FCH Group (Украина), Aldrich Chemicals Co. (Милуоки, Висконсин), Lancaster Synthesis, Inc. (Виндхэм, Нью-Гэмпшир), Acros Organics (Фэр-Лон, Нью-Джерси), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Корнуолл, Англия), Tyger Scientific (Принстон, Нью-Джерси), AstraZeneca Pharmaceuticals (Лондон, Англия), Chembridge Corporation (США), Matrix Scientific (США), Conier Chem & Pharm Co., Ltd (Китай), Enamine Ltd (Украина), Combi-Blocks, Inc. (Сан-Диего, США), Oakwood Products, Inc. (США), Apollo Scientific Ltd. (Великобритания), Allichem LLC. (США) и Ukrorgsyntez Ltd (Латвия).

[191] На схемах 1-4 (показанных ниже) описаны потенциальные пути получения соединений по настоящему изобретению, которые включают соединения формулы I и ее подформул. Исходные материалы для представленной ниже схемы реакции являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники или с помощью способов, раскрытых в данном документе. Соединения формулы I можно получать по сути оптически чистыми либо с применением по сути оптически чистого исходного материала, либо с помощью разделительной хроматографии, перекристаллизации или других методик разделения, хорошо известных в уровне техники.

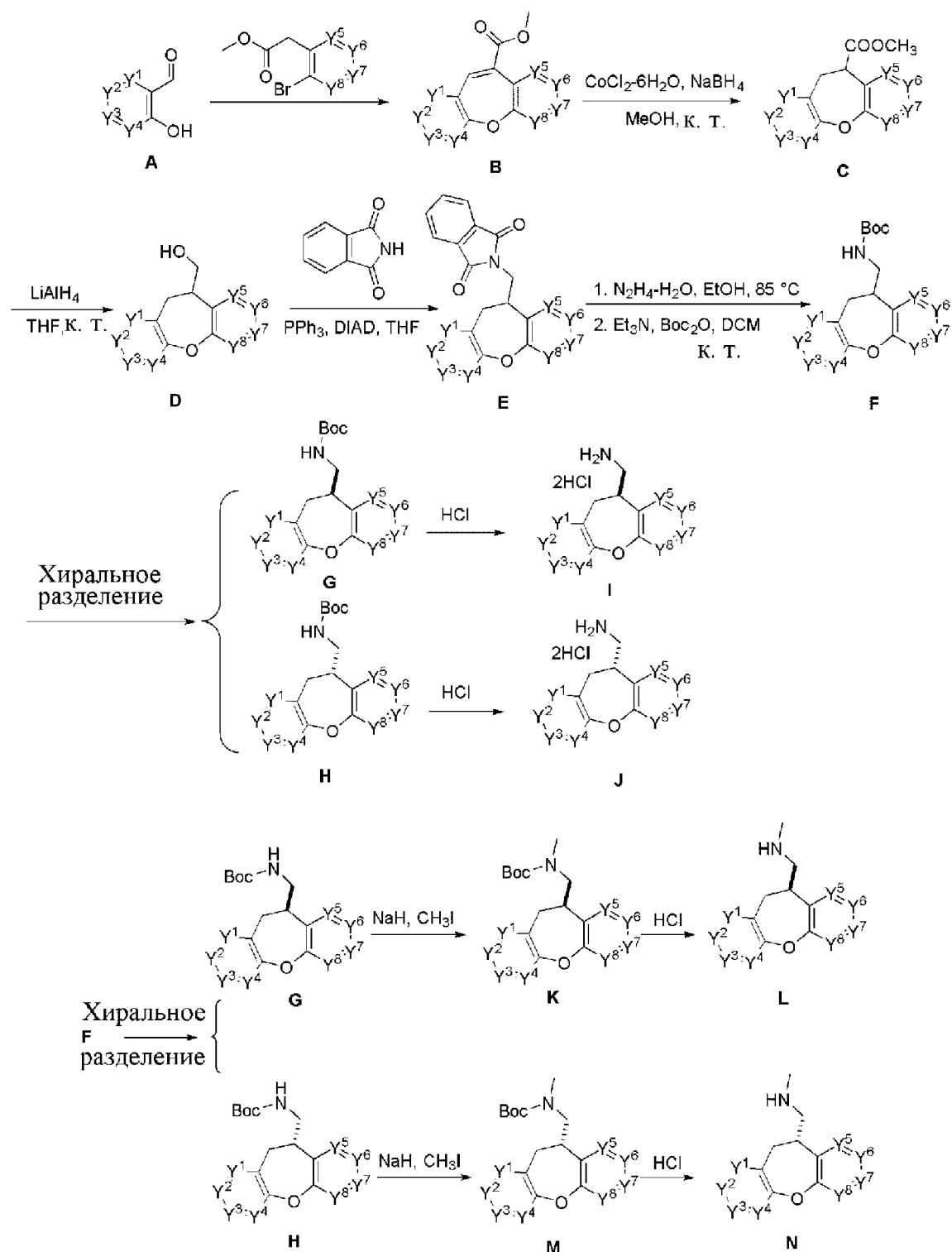
[192] **Общая схема синтеза 1** (один из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> или Y<sup>4</sup> представляет собой N). Подходящий хлорпиридинкарбоксальдегид **A** и сложный метиловый эфир

гидроксифенилуксусной кислоты нагревали с бромидом меди в DMSO. Циклизированное промежуточное соединение затем превращали в его хлорангидрид и обрабатывали метанолом с получением **B**. 1,4-восстановление **B** обеспечивало получение **C**, и восстановление сложного эфира с помощью алюмогидрида лития обеспечивало получение спирта **D**. С применением условий Мицунобу спирт **D** вначале превращали во фталимид **E**, который обрабатывали с помощью гидразина и защищали в виде Вос-производного **F** с применением стандартных условий. Вос-производное **F** разделяли на два энантиомера (**G** и **H**), которые затем обрабатывали с помощью HCl в органическом растворителе (например, этилацетате или диэтиловом эфире) с получением конечных соединений **I** и **J** соответственно. В качестве альтернативы каждый из двух разделенных энантиомеров (**G** и **H**) обрабатывали с помощью гидроксида натрия и метилиодида с получением промежуточных соединений **K** и **M**, которые затем обрабатывали с помощью HCl в органическом растворителе (например, этилацетате или диэтиловом эфире) с получением конечных соединений **L** и **N** соответственно. Аналогичный путь получения соединений **I**, **J**, **L** и **N** применяют, если каждый из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup> и Y<sup>8</sup> представляет собой C(R<sup>4</sup>) в соединениях в общей схеме синтеза 1.



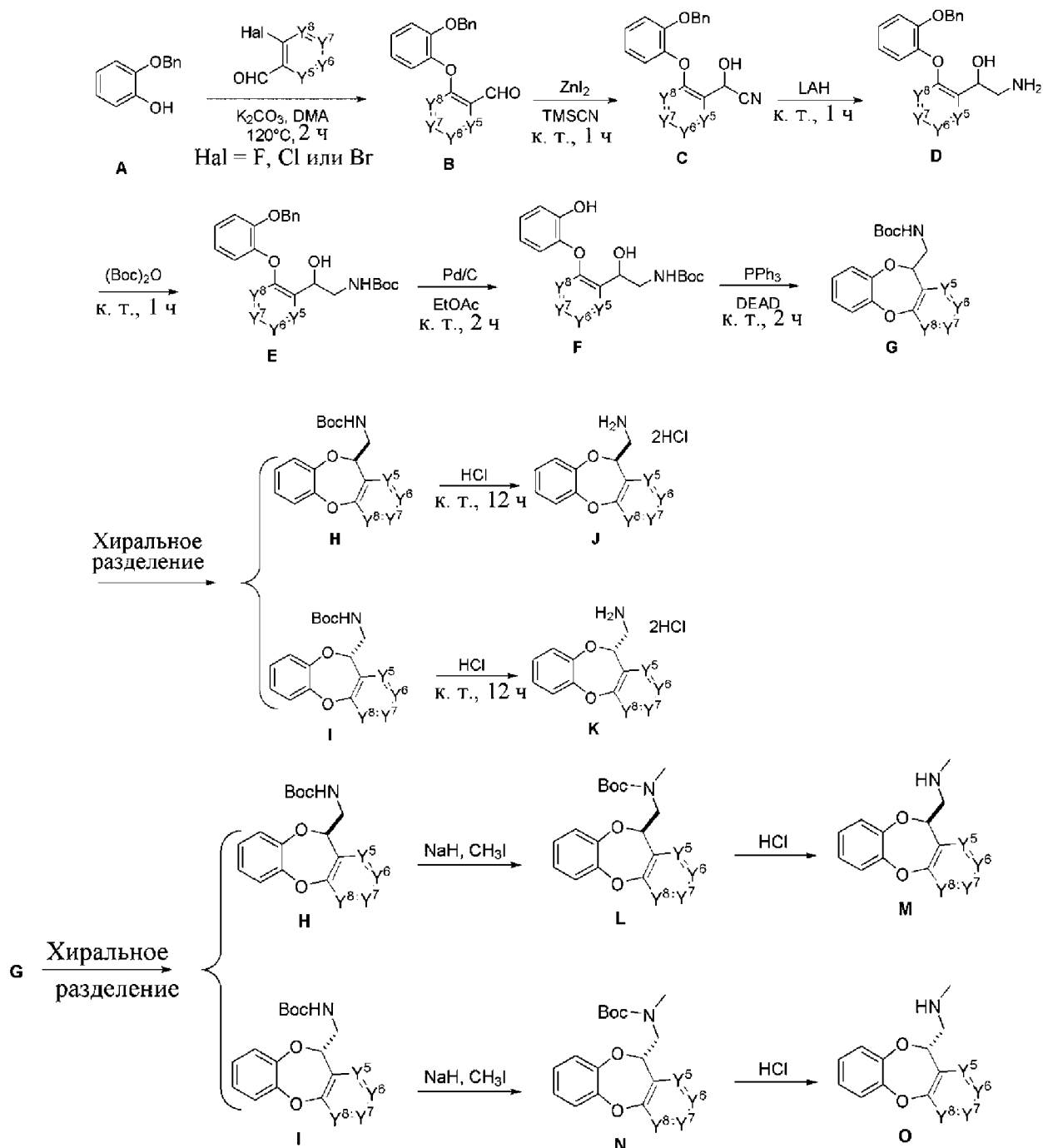


[193] **Общая схема синтеза 2** (один из  $\text{Y}^5$ ,  $\text{Y}^6$ ,  $\text{Y}^7$  или  $\text{Y}^8$  представляет собой N). Циклизация 2-гидроксибензальдегида **A** и подходящего метилбромпиридилацетата обеспечивала получение циклизированного продукта **B**. 1,4-восстановление **B** обеспечивало получение **C**, и восстановление сложного эфира с помощью алюмогидрида лития обеспечивало получение спирта **D**. С применением условий Мицунобу спирт **D** превращали во фталимид **E**, который обрабатывали с помощью гидразина и защищали в виде Вос-производного **F**. Вос-производное **F** разделяли на два энантиомера (**G** и **H**), которые затем обрабатывали с помощью  $\text{HCl}$  в органическом растворителе (например, этилацетате или диэтиловом эфире) с получением конечных соединений **I** и **J** соответственно. В качестве альтернативы каждый из двух разделенных энантиомеров (**G** и **H**) обрабатывали с помощью гидрида натрия и метилиодида с получением промежуточных соединений **K** и **M**, которые затем обрабатывали с помощью  $\text{HCl}$  в органическом растворителе (например, этилацетате или диэтиловом эфире) с получением конечных соединений **L** и **N** соответственно. Аналогичный путь получения соединений **I**, **J**, **L** и **N** применяют, если каждый из  $\text{Y}^1$ ,  $\text{Y}^2$ ,  $\text{Y}^3$ ,  $\text{Y}^4$ ,  $\text{Y}^5$ ,  $\text{Y}^6$ ,  $\text{Y}^7$  и  $\text{Y}^8$  представляет собой  $\text{C}(\text{R}^4)$  в соединениях в общей схеме синтеза 2.



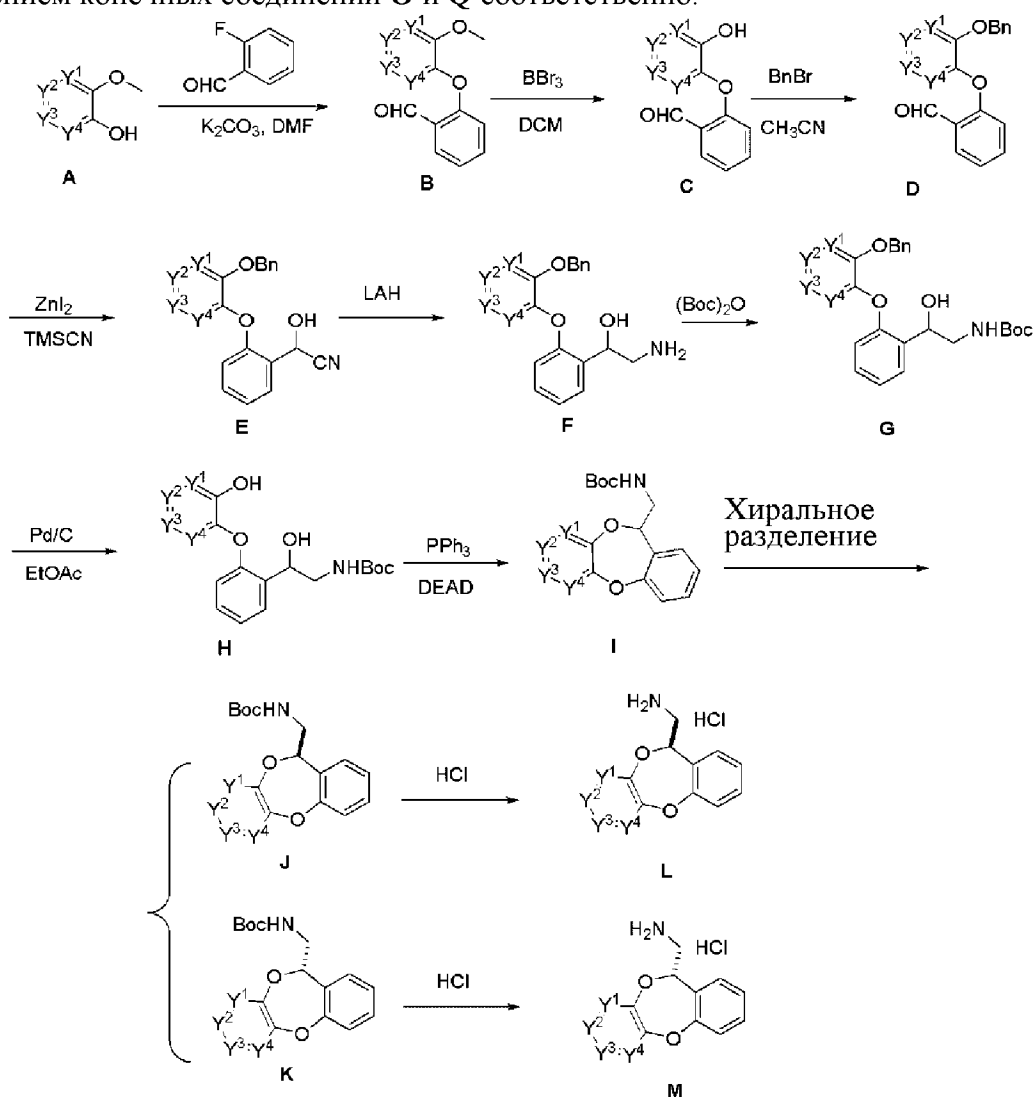
[194] **Общая схема синтеза 3** (один из  $\text{Y}^5$ ,  $\text{Y}^6$ ,  $\text{Y}^7$  или  $\text{Y}^8$  представляет собой N). 2-(Бензилокси)фенол **A**, подходящий галогенпиридинкарбоксальдегид и карбонат калия нагревали в DMA и получали промежуточное соединение **B**. Обработка **B** с помощью йодида цинка и триметилсилилцианида обеспечивала получение цианобензилового спирта **C**. Восстановление нитрильной группы обеспечивало получение амина **D**, который защищали в виде Boc-производного **E**. Дебензилирование **E** обеспечивало получение фенола **F**, который циклизировали с применением условий Мицунобу, что обеспечивало получение трицикла **G**. Трицикл **G** разделяли на два энантиомера (**H** и **I**), которые затем

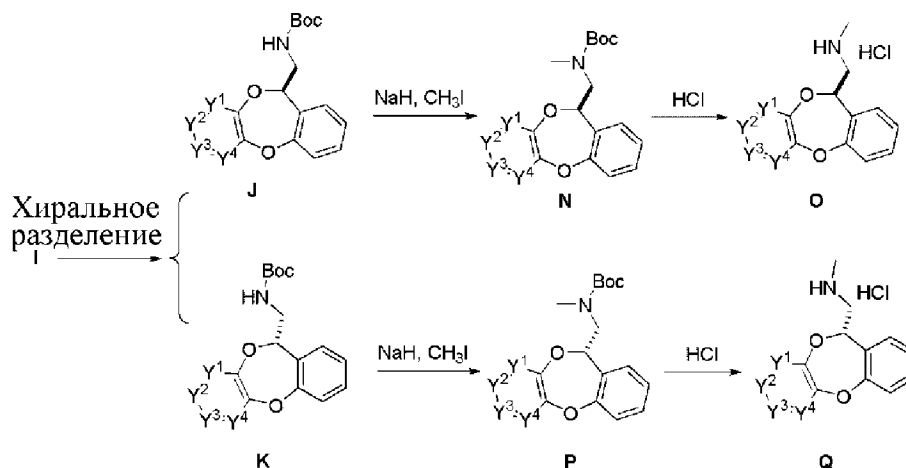
обрабатывали с помощью HCl в органическом растворителе (например, этилацетате или диэтиловом эфире) с получением конечных соединений **J** и **K** соответственно. В качестве альтернативы два разделенных энантиомера (**H** и **I**) обрабатывали с помощью гидрида натрия и метилиодида с получением промежуточных соединений **L** и **N**, которые затем обрабатывали с помощью HCl в органическом растворителе (например, этилацетате или диэтиловом эфире) с получением конечных соединений **M** и **O** соответственно.



[195] **Общая схема синтеза 4** (один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  или  $Y^4$  представляет собой -CF). Соответствующим образом замещенный 2-метоксифенол и 2-фторбензальдегид объединяли с карбонатом калия в DMF и получали эфир **B**. Деметилирование с помощью трибромида бора обеспечивало получение фенола **C**, который защищали в виде

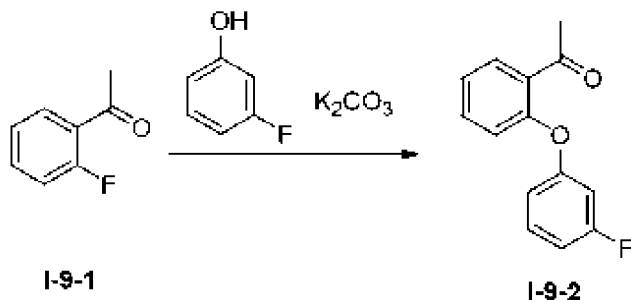
бензилового эфира **D**. Обработка **D** с помощью йодида цинка и триметилсилилцианида обеспечивала получение цианобензилового спирта **E**. Восстановление нитрильной группы обеспечивало получение амина **F**, который защищали в виде Вос-производного **G**. Дебензилирование **G** обеспечивало получение фенола **H**, который циклизировали с применением условий Мицунобу и получали трицикл **I**. Трицикл **I** разделяли на два энантиомера (**J** и **K**), которые затем обрабатывали с помощью HCl в органическом растворителе (например, этилацетате или диэтиловом эфире) с получением конечных соединений **L** и **M** соответственно. В качестве альтернативы каждый из двух разделенных энантиомеров (**J** и **K**) обрабатывали с помощью гидрида натрия и метилиодида с получением промежуточных соединений **N** и **P**, которые затем обрабатывали с помощью HCl в органическом растворителе (например, этилацетате или диэтиловом эфире) с получением конечных соединений **O** и **Q** соответственно.





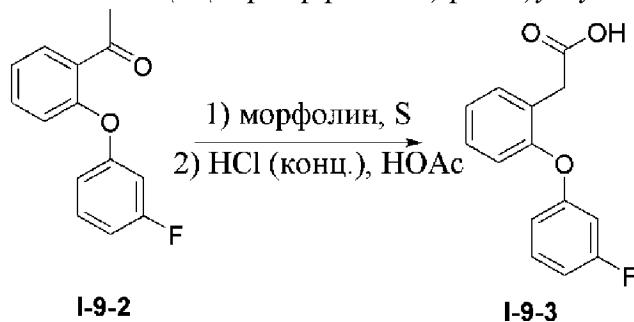
[196] **Пример 1. Синтез (R\*)-(7-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)метанамина (соединения 1) и (S\*)-(7-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)метанамина (соединения 2)**

*a. Синтез 1-(2-(3-фторфенокси)фенил)этан-1-она*



[197] К раствору 1-(2-фторфенил)этан-1-она (13,8 г, 99,8 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли карбонат калия (27,5 г, 199 ммоль) и 3-фторфенол (11,1 г, 99,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при приблизительно 90°C. После завершения реакции добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу промывали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с изократическим элюированием этилацетата (5%) и петролейного эфира (95%) с получением 1-[2-(3-фторфенокси)фенил]этан-1-она.

*b. Синтез 2-(2-(3-фторфенокси)фенил)уксусной кислоты*

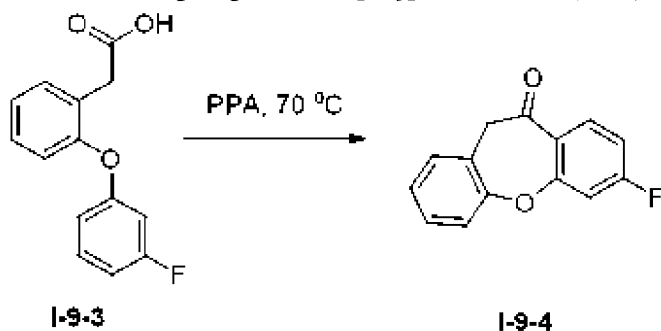


[198] К раствору 1-[2-(3-фторфенокси)фенил]этан-1-она (21 г, 91,2 ммоль)



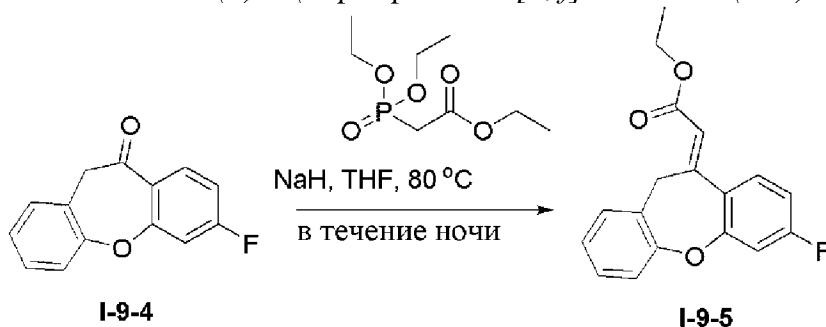
добавляли морфолин (15,8 г, 182 ммоль) и серу (5,82 г, 182 ммоль). Смесь нагревали до приблизительно 120°C в течение приблизительно 5 часов. После охлаждения до приблизительно комнатной температуры добавляли конц. HCl (50 мл) и HOAc (100 мл) и полученную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение приблизительно 2 часов. После завершения реакции растворитель выпаривали *in vacuo*. Затем добавляли 200 мл 4 н. водн. NaOH, затем этилацетат (200 мл). Водную фазу отделяли, добавляли 6 н. водн. HCl до достижения pH ~ 1. Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. После перекристаллизации в петролейном эфире получали 2-(2-(3-фторфенокси)фенил)уксусную кислоту. MS (ESI): масса/заряд=247 [M+H]<sup>+</sup>.

*c. Синтез 7-фтордibenzo[b, f]оксепин-10(11H)-она*



[199] Раствор 2-[2-(3-фторфенокси)фенил]уксусной кислоты (7,5 г, 30,4 ммоль) в полифосфорной кислоте (60 мл) нагревали при приблизительно 70°C в течение приблизительно 8 ч. После завершения реакции смесь гасили с помощью воды (200 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (150 мл x 2), высушивали и выпаривали *in vacuo* и получали остаток, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью петролейный эфир/этилацетат=4:1 с получением 7-фтордibenzo[b, f]оксепин-10(11H)-она. MS (ESI) масса/заряд: 229 [M+H]<sup>+</sup>.

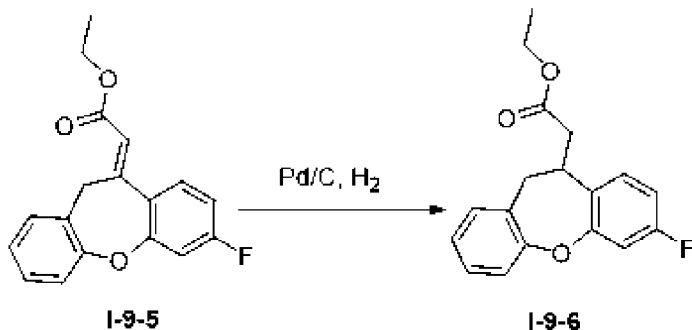
*d. Синтез этил-(E)-2-(7-фтордibenzo[b, f]оксепин-10(11H)-илиден)ацетата*



[200] К раствору 7-фтордibenzo[b, f]оксепин-10(11H)-она (3 г, 13,1 ммоль) в THF (40 мл) добавляли этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (5,87 г, 26,2 ммоль) и NaH (60% в минеральном масле) (1,04 г, 26,2 ммоль) в атмосфере азота при приблизительно комнатной температуре. После добавления смесь нагревали в течение ночи с обратным холодильником. После завершения реакции смесь разбавляли ледяной водой (200 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл), высушивали и концентрировали при

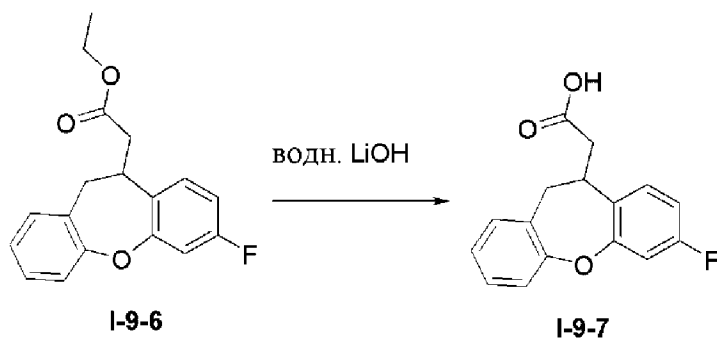
пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейный эфир/этилацетат=5:1 с получением этил-(Е)-2-(7-фтордibenzo[b, f]оксепин-10(11H)-илиден)ацетата. MS (ESI) масса/заряд: 299 [M+H]<sup>+</sup>.

*e. Синтез этил-2-(7-фтор-10,11-дигидродibenzo[b, f]оксепин-10-ил)ацетата*



[201] К раствору этил-(Е)-2-(7-фтордibenzo[b, f]оксепин-10(11H)-илиден)ацетата (1,25 г, 4,19 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли Pd/C (влажность 10%) (222 мг). Смесь гидрогенизировали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 18 часов. После завершения реакции смесь фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(7-фтор-10,11-дигидродibenzo[b, f]оксепин-10-ил)ацетата. MS (ESI) масса/заряд: 301 [M+H]<sup>+</sup>.

*f. Синтез 2-(7-фтор-10,11-дигидродibenzo[b, f]оксепин-10-ил)уксусной кислоты*



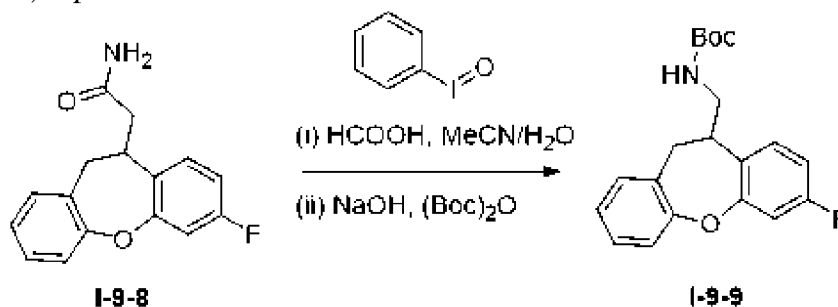
[202] К раствору этил-2-(7-фтор-10,11-дигидродibenzo[b, f]оксепин-10-ил)ацетата (1,25 г, 4,16 ммоль) в EtOH/H<sub>2</sub>O=1:1 (15 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (520 мг, 12,4 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 18 часов. После завершения реакции смесь подкисляли с помощью 2 н. водн. HCl до pH ~ 3, экстрагировали с помощью этилацетата (40 мл x 2), высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(7-фтор-10,11-дигидродibenzo[b, f]оксепин-10-ил)уксусной кислоты. MS (ESI) масса/заряд: 295 [M+Na]<sup>+</sup>.

*g. Синтез 2-(7-фтор-10,11-дигидродibenzo[b, f]оксепин-10-ил)ацетамида*



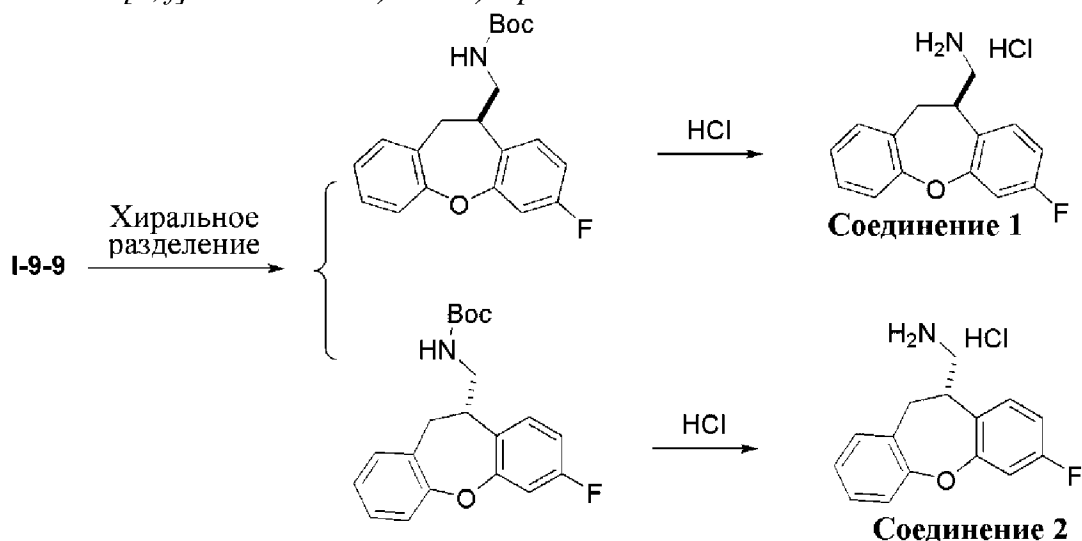
[203] К раствору 2-(7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)уксусной кислоты (1,15 г, 4,22 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли гидрохлорид 3-(((этилимино)метил)амино)-N, N-диметилпропан-1-амина (1,61 г, 8,44 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (569 мг, 4,22 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (2,72 г, 21,1 ммоль). После перемешивания в течение приблизительно 30 мин добавляли NH<sub>4</sub>Cl (674 мг, 12,6 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 18 часов. После завершения реакции смесь гасили с помощью 150 мл воды, экстрагировали с помощью DCM (80 мл x 2), высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали в простом эфире с получением 2-(7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)ацетамида. MS (ESI) масса/заряд: 272 [M+H]<sup>+</sup>.

*h. Синтез трет-бутил-((7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метил)карбамата*



[204] К раствору муравьиной кислоты (85% водн. 3,12 г, 58,0 ммоль) в ацетонитрил/вода=3:1 (20 мл) добавляли йодозилбензол (2,55 г, 11,6 ммоль) при приблизительно комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение приблизительно 15 мин, затем добавляли 2-(7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)ацетамид (1,05 г, 3,87 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) и смесь перемешивали в течение приблизительно 18 часов. Повышали основность смеси с помощью 2 н. водн. NaOH до достижения pH > 12 и добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,68 г, 7,74 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов. После завершения реакции смесь гасили с помощью 100 мл воды, экстрагировали с помощью этилацетата (75 мл x 2), высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью петролейный эфир/этилацетат=8:1 с получением *трет*-бутил((7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метил)карбамата. MS (ESI) масса/заряд: 366 [M+Na]<sup>+</sup>.

*i. Разделение с применением хиральной колонки трет-бутил((7-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)метил)карбамата*



[205] *трет*-Бутил((7-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)метил)карбамат разделяли посредством хирального колоночного разделения с применением следующего.

Прибор: SFC-80 (Thar, Waters) Колонка: AD 20 \* 250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/MeOH (0,2% метанола в аммиаке)=87/13

Расход: 80 г/мин Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 214 нм Время цикла: 3,6 мин

Раствор образца: 520 мг, растворенные в 25 мл метанола

Объем введения: 0,6 мл

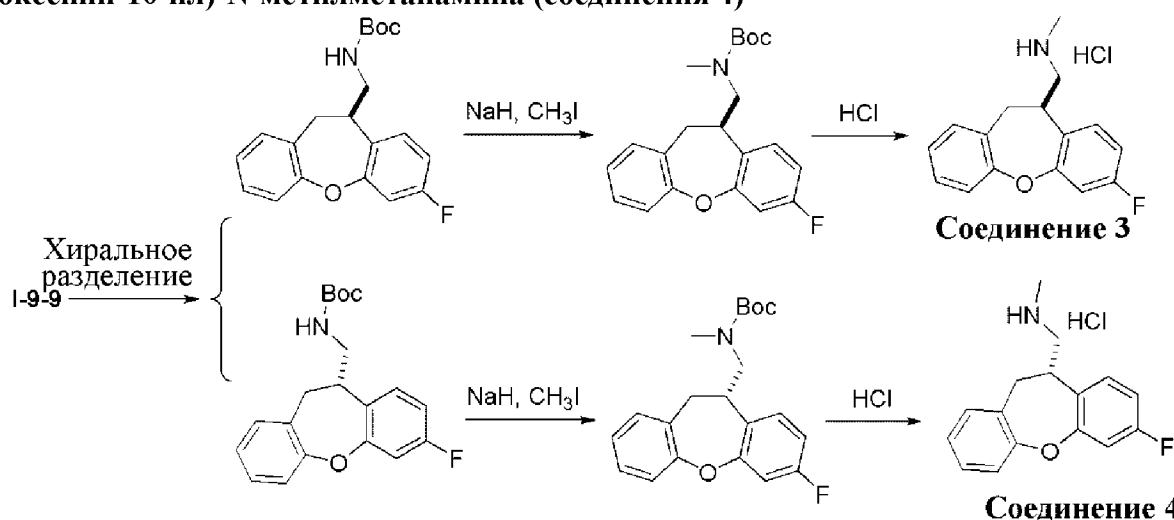
[206] После удаления растворителей получали элюируемый первым изомер (**I-9-9-P1**) (180 мг, время удерживания=1,26 мин) и элюируемый вторым изомер (**I-9-9-P2**) (180 мг, время удерживания=1,56 мин).

*Синтез (R\*)-(7-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)метанамина (соединения 1) и (S\*)-(7-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)метанамина (соединения 2)*

[207] Независимо для каждого отдельного изомера **I-9-9-P1** и **I-9-9-P2**, к раствору каждого соединения (80 мг, 0,23 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляли HCl/этилацетат (3 М, 0,8 мл, 2,4 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 18 часов. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 1**. MS (ESI) масса/заряд: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,33-7,30 (dd, *J*=6,5, 8,5 Гц, 1 H), 7,28-7,26 (m, 2 H), 7,22-7,20 (m, 1 H), 7,15-7,12 (m, 1 H), 7,05-7,03 (dd, *J*=2,5, 9,5 Гц, 1H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 3,56-3,53 (m, 1 H), 3,46-3,42 (dd, *J*=4,0, 16,0 Гц, 1 H), 3,32-3,28 (m, 1 H), 3,23-3,15 (m, 2 H). Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: AD 20% B1, совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)], время прогона: 6,0 минуты,

расход: 3,0 мл/мин, противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, температура колонки: 40°C, время удерживания: 1,970 мин; и **соединения 2**. MS (ESI) масса/заряд: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,33-7,30 (dd, *J*=6,5, 8,5 Гц, 1 H), 7,28-7,26 (m, 2 H), 7,22-7,20 (m, 1 H), 7,15-7,12 (m, 1 H), 7,05-7,03 (dd, *J*=2,5, 9,5 Гц, 1H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 3,56-3,53 (m, 1 H), 3,46-3,42 (dd, *J*=4,0, 16,0 Гц, 1 H), 3,32-3,28 (m, 1 H), 3,23-3,15 (m, 2 H). Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: AD 20% В1, совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 M в MeOH)], время прогона: 6,0 минуты, расход: 3,0 мл/мин, противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, температура колонки: 40°C, время удерживания: 1,558 мин.

[208] **Пример 2. Синтез (R\*)-1-(7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 3) и (S\*)-1-(7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 4)**



*Синтез (R\*)-1-(7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 3) и (S\*)-1-(7-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 4)*

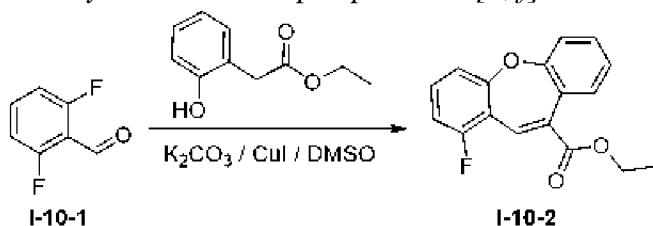
[209] Независимо для каждого соединения **I-9-9-P1** и **I-9-9-P2**, к раствору каждого соединения (100 мг, 0,29 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле) (23,2 мг, 582 мкмоль) при приблизительно 0°C. После перемешивания в течение приблизительно 15 мин добавляли MeI (61,9 мг, 436 мкмоль). Смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 часа и затем обеспечивали нагревание до комнатной температуры. После завершения реакции смесь гасили с помощью 50 мл воды, затем экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл x 2), высушивали и выпаривали. Вещество очищали посредством препаративной HPLC в 10 ммоль/л водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> с получением N-метилированного промежуточного соединения. MS (ESI) масса/заряд: 358 [M+Na]<sup>+</sup>.

[210] К раствору каждого N-метилированного промежуточного соединения (88 мг, 0,25 ммоль) в этилацетате (3 мл) добавляли HCl в этилацетате (3 M, 820 мкл, 2,46 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 18 часов. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 3**. MS (ESI) масса/заряд: 258 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-

ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36 (dd, *J*=6,5, 9,0 Гц, 1 H), 7,28-7,26 (m, 2 H), 7,23-7,21 (m, 1 H), 7,14-7,11 (m, 1 H), 7,06-7,04 (dd, *J*=2,5, 9,5 Гц, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 3,64-3,60 (m, 1 H), 3,45-3,41 (m, 2 H), 3,32-3,29 (m, 1 H), 3,21-3,17 (dd, *J*=6,0, 16,0 Гц, 1H), 2,73 (s, 3 H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=90:10, температура: 40°C, расход: 1,0 мл/мин, длина волны: 254 нм, прибор: SHIMADZU, время удерживания: 4,365 мин; и **соединения 4**. MS (ESI) масса/заряд: 258 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36 (dd, *J*=6,5, 9,0 Гц, 1 H), 7,28-7,26 (m, 2 H), 7,23-7,21 (m, 1 H), 7,14-7,11 (m, 1 H), 7,06-7,04 (dd, *J*=2,5, 9,5 Гц, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 3,64-3,60 (m, 1 H), 3,45-3,41 (m, 2 H), 3,32-3,29 (m, 1 H), 3,21-3,17 (dd, *J*=6,0, 16,0 Гц, 1H), 2,73 (s, 3 H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=90:10, температура: 40°C, расход: 1,0 мл/мин, длина волны: 254 нм, прибор: SHIMADZU, время удерживания: 4,635 мин.

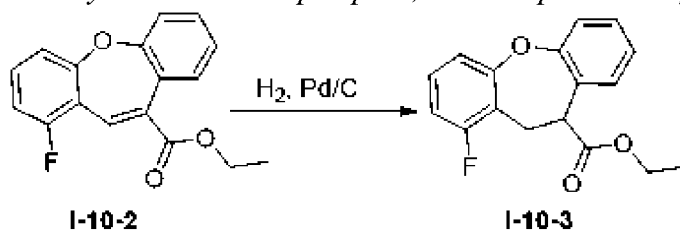
[211] **Пример 5. Синтез (R\*)-(1-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)метанамина (соединения 80) и (S\*)-(1-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)метанамина (соединения 81)**

*a. Получение этил-1-фтордибензо[*b*, *f*]оксетин-10-карбоксилата*



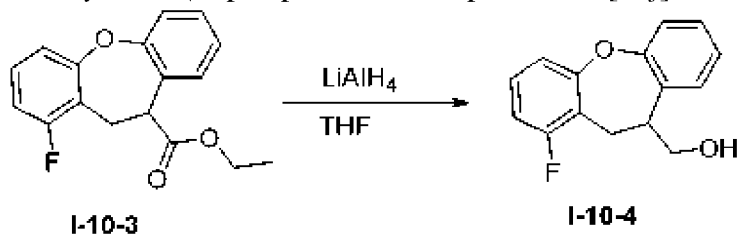
[212] К раствору 2,6-дифторбензальдегида (4,76 г, 33,5 ммоль) в DMSO (50 мл) добавляли этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (5,5 г, 30,5 ммоль), йодид меди(I) (1,16 г, 6,10 ммоль) и карбонат калия (8,43 г, 61,0 ммоль) при приблизительно комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при приблизительно 110°C в течение приблизительно 4 часов. LCMS демонстрировала, что реакция завершена. Добавляли воду (50 мл) в реакционный сосуд и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали с помощью насыщенного водного NaCl (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением этил-1-фтордибензо[*b*, *f*]оксепин-10-карбоксилата. MS (ESI): масса/заряд 285 [M+H]<sup>+</sup>.

*b. Получение этил-1-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-карбоксилата*



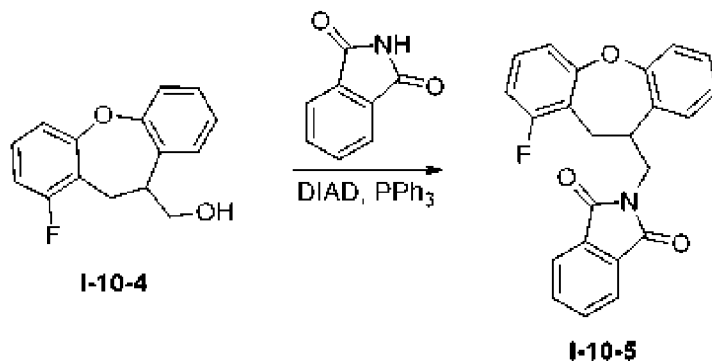
[213] К раствору этил-1-фтордibenзо[*b, f*]оксепин-10-карбоксилата (3,0 г, 10,56 ммоль) в этилацетате/CH<sub>3</sub>COOH (5:1, 30 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10% вес/вес). Затем смесь перемешивали при приблизительно 45°C в течение приблизительно 16 ч в атмосфере водорода. После фильтрации фильтрат концентрировали с получением вещества, которое применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI): масса/заряд 287 [M+H]<sup>+</sup>.

*с. Получение (1-фтор-10,11-дигидродibenзо[*b, f*]оксетин-10-ил)метанола*



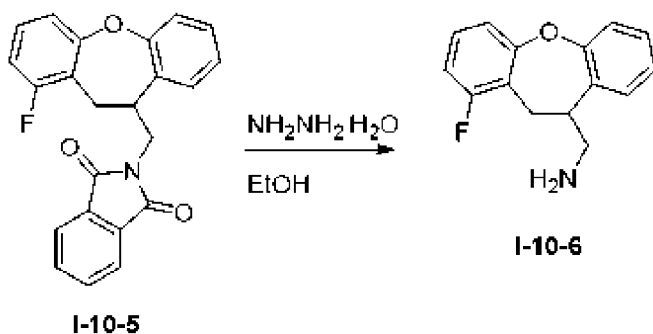
[214] К раствору этил-1-фтор-10,11-дигидродibenзо[*b, f*]оксепин-10-карбоксилата (2,9 г, 10,12 ммоль) в THF (30 мл) добавляли алюмогидрид лития (770 мг, 20,24 ммоль) при приблизительно 0°C. Затем смесь перемешивали при приблизительно 0°C в течение приблизительно 2 часов. Реакцию гасили с помощью воды (3,0 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением вещества, которое применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI): масса/заряд 245 [M+H]<sup>+</sup>.

*d. Получение 2-((1-фтор-10,11-дигидродibenзо[*b, f*]оксетин-10-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона*



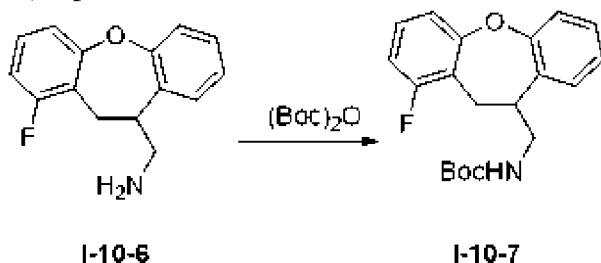
[215] К раствору (1-фтор-10,11-дигидродibenзо[*b, f*]оксепин-10-ил)метанола (2,2 г, 9,0 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли изоиндолин-1,3-дион (1,58 г, 10,8 ммоль), трифенилфосфин (3,53 г, 13,49 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (2,35 г, 11,65 ммоль) при приблизительно 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали в течение приблизительно 2 часов, концентрировали и растворяли в MeOH (30 мл). Смесь фильтровали, собирали и высушивали. MS (ESI): масса/заряд 374 [M+H]<sup>+</sup>.

*e. Получение (1-фтор-10,11-дигидродibenзо[*b, f*]оксетин-10-ил)метанамина*



[216] К раствору 2-((1-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (3,0 г, 8,04 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли гидрат гидразина (2,33 г, 46,7 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 90°C в течение приблизительно 4 часов. После охлаждения до приблизительно комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. MS (ESI): масса/заряд 244 [M+H]<sup>+</sup>.

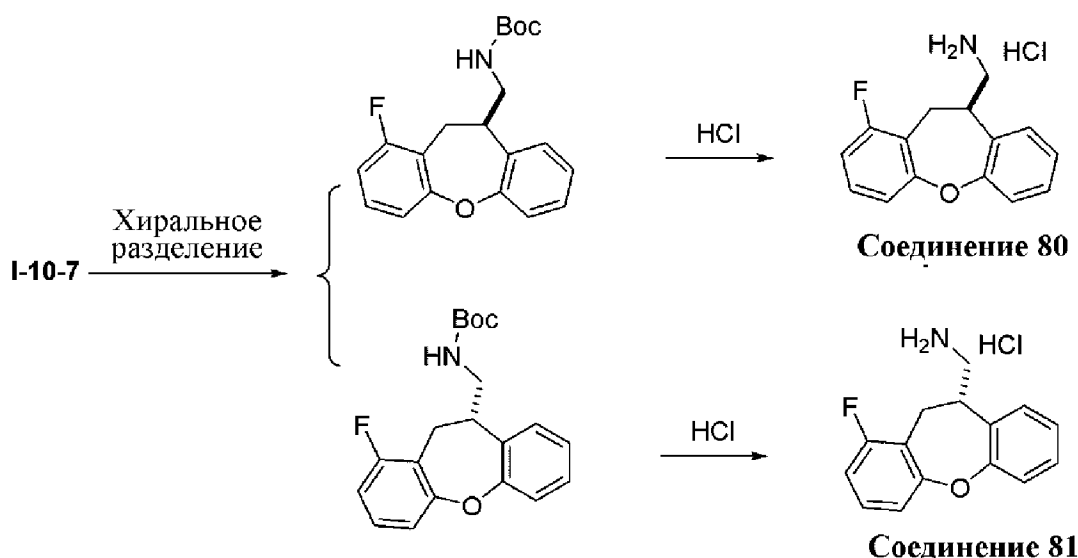
*f.* Получение трет-бутил((1-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)метил)карбамата



[217] К раствору (1-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)метанамина (1,5 г, 6,16 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли триэтиламин (934 мг, 9,24 ммоль) и ди-*tert*-бутилдикарбонат (2,01 г, 9,24 ммоль) при приблизительно комнатной температуре и перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов. Добавляли воду (50 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (90%) и этилацетата (10%) с получением трет-бутил((1-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)метил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 288 [M-55]<sup>+</sup>.

*g.* Разделение с применением хиральной колонки трет-бутил((1-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)метил)карбамата





[218] *трет*-Бутил((1-фтор-10,11-дигидродibenzo[b, f]оксепин-10-ил)метил)карбамат разделяли посредством хирального колоночного разделения с применением следующих условий.

Прибор: SFC-80 (Thar, Waters) Колонка: AD 20 \* 250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/IPA (0,2% метанола в аммиаке)=85/15

Расход: 80 г/мин Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 214 нм Время цикла: 5,0 мин

Раствор образца: 2000 мг, растворенные в 30 мл метанола

Объем введения: 1,0 мл

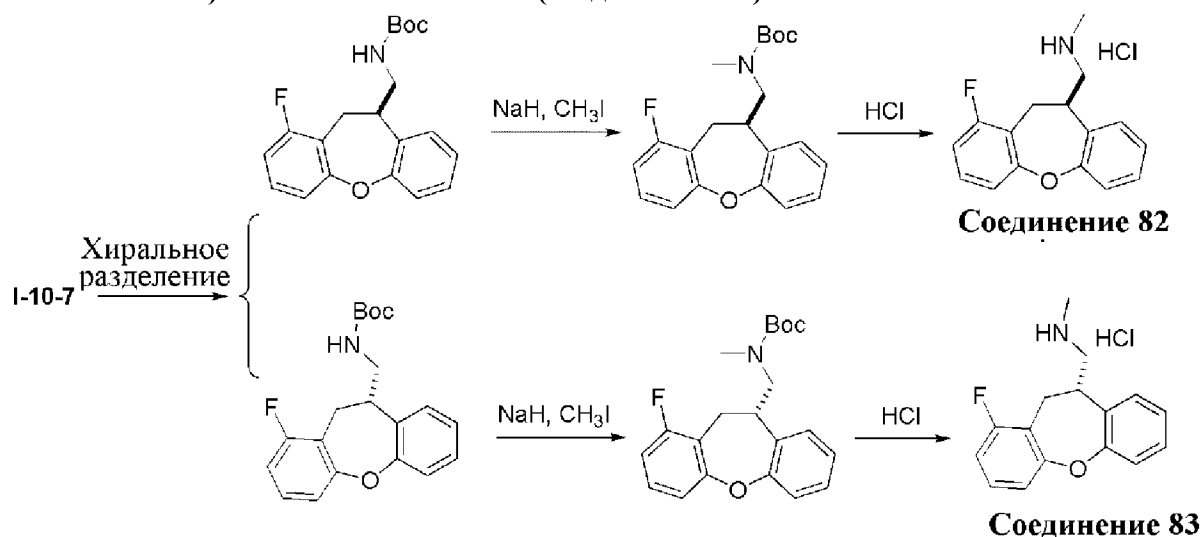
[219] После удаления растворителей получали элюируемый первым изомер (**I-10-7-P1**) (800 мг, время удерживания=1,77 мин) и элюируемый вторым изомер (**I-10-7-P2**) (820 мг, время удерживания=2,16 мин).

*Синтез (R\*)-(1-фтор-10,11-дигидродibenzo[b, f]оксетин-10-ил)метанамина (соединения 80) и (S\*)-(1-фтор-10,11-дигидродibenzo[b, f]оксетин-10-ил)метанамина (соединения 81)*

[220] Независимо для каждого отдельного изомера **I-10-7-P1** и **I-10-7-P2**, раствор каждого соединения (350 мг, 1,01 ммоль) в 3 М HCl/этилацетат (10 мл) перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов. После концентрирования вещество растирали с этилацетатом (3×10 мл) и высушивали *in vacuo* с получением **соединения 80**. MS (ESI): масса/заряд 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,33 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,23 (dd, J=13,6, 7,1 Гц, 3H), 7,05 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,88 (t, J=8,9 Гц, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,54 (dd, J=12,7, 8,1 Гц, 1H), 3,38 (dd, J=12,7, 7,0 Гц, 1H), 3,19 (qd, J=17,2, 5,2 Гц, 2H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=80: 20; температура: 40°C, расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=6,314 мин; и **соединения 81**. MS (ESI): масса/заряд 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,33 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,23 (dd, J=13,6, 7,1 Гц, 3H), 7,05 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,88 (t, J=8,9 Гц,

1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,54 (dd,  $J=12,7, 8,1$  Гц, 1H), 3,38 (dd,  $J=12,7, 7,0$  Гц, 1H), 3,19 (qd,  $J=17,2, 5,2$  Гц, 2H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=80: 20; температура: 40°C, расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=7,225 мин.

[221] **Пример 6. Синтез (R\*)-1-(1-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 82) и (S\*)-1-(1-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 83)**



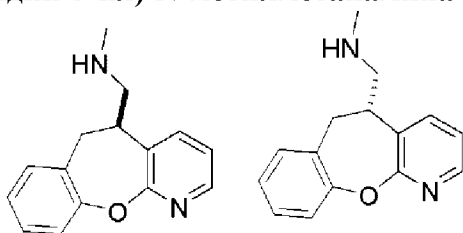
*Синтез (R\*)-1-(1-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксетин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 82) и (S\*)-1-(1-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксетин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 83)*

[222] Независимо для каждого соединения **I-10-7-P1** и **I-10-7-P2**, к раствору каждого соединения (450 мг, 1,31 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли гидрид натрия (78,3 мг, 1,96 ммоль) и йодметан (278 мг, 1,96 ммоль). Затем смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов. Добавляли воду (20 мл) в реакционный сосуд и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×20 мл). Органические слои промывали с помощью насыщенного раствора NaCl (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (90%) и этилацетата (10%) с получением каждого N-метилированного промежуточного соединения. MS (ESI): масса/заряд 302 [M-55]<sup>+</sup>.

[223] Раствор каждого N-метилированного промежуточного соединения (400 мг, 1,11 ммоль) в 3 М HCl/этилацетат (10 мл) перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов. После концентрирования остаток промывали с помощью этилацетата (3×10 мл), и твердое вещество высушивали *in vacuo*, и получали **соединение 82**. MS (ESI): масса/заряд 258 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,37-7,31 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,06 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,92-6,84 (m, 1H), 3,71-3,64 (m,

2H), 3,45 (q,  $J=10,1$  Гц, 1H), 3,20 (d,  $J=2,2$  Гц, 2H), 2,72 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=80:20; температура: 40°C, расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=5,344 мин; и **соединения 83**. MS (ESI): масса/заряд 258 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7,42-7,32 (m, 2H), 7,29-7,16 (m, 3H), 7,06 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,97-6,81 (m, 1H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,45 (dd,  $J=16,1, 10,0$  Гц, 1H), 3,24-3,15 (m, 2H), 2,72 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=80:20; температура: 40°C, расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=4,338 мин.

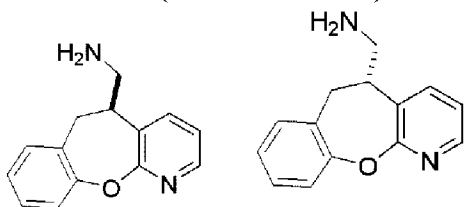
[224] **Пример 13. Синтез (R\*)-1-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-b]пиридин-5-ил)-N-метилметанамина (соединения 9) и (S\*)-1-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-b]пиридин-5-ил)-N-метилметанамина (соединения 10)**



**Соединение 9      Соединение 10**

[225] Соединения 9 и 10 получают аналогично общей схеме синтеза 2.

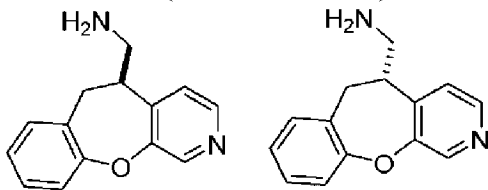
[226] **Пример 14. Синтез (R\*)-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-b]пиридин-5-ил)метанамина (соединения 11) и (S\*)-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-b]пиридин-5-ил)метанамина (соединения 12)**



**Соединение 11      Соединение 12**

[227] Соединения 11 и 12 получают аналогично общей схеме синтеза 2.

[228] **Пример 15. Синтез (R\*)-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-c]пиридин-5-ил)метанамина (соединения 13) и (S\*)-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-c]пиридин-5-ил)метанамина (соединения 14)**

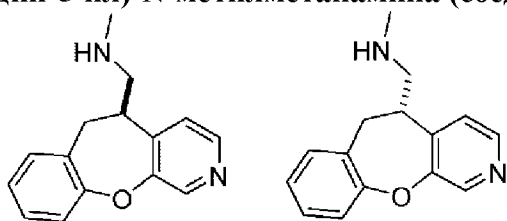


**Соединение 13      Соединение 14**

[229] Соединения 13 и 14 получают аналогично общей схеме синтеза 2.

[230] **Пример 16. Синтез (R\*)-1-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-c]пиридин-5-**

ил)-N-метилметанамина (соединения 15) и (s\*)-1-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-5-ил)-N-метилметанамина (соединения 16)

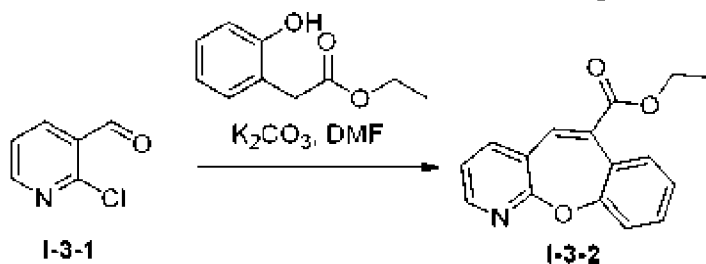


Соединение 15      Соединение 16

[231] Соединения 15 и 16 получают аналогично общей схеме синтеза 2.

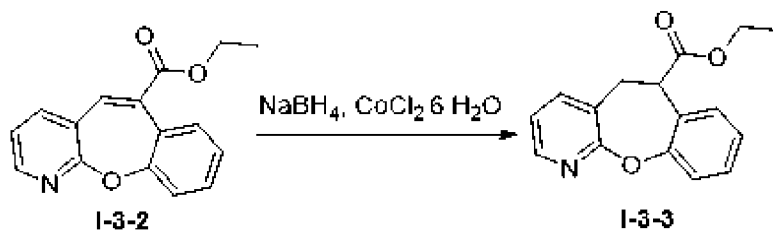
[232] **Пример 17. Синтез (R\*)-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-б]пиридин-6-ил)метанамина (соединения 17) и (S\*)-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-б]пиридин-6-ил)метанамина (соединения 18)**

*а. Синтез этилбензо[6,7]оксепино[2,3-б]пиридин-6-карбоксилата*



[233] К раствору 2-хлорпиридин-3-карбальдегида (5 г, 35,3 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (9,74 г, 70,6 ммоль) и этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (6,36 г, 35,3 ммоль). Смесь нагревали до приблизительно 100°C в течение приблизительно 18 часов. Смесь гасили водой (300 мл), экстрагировали с помощью *трет*-бутилметилового эфира (150 мл x 2), высушивали и выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью петролейный эфир/этилацетат=3:1 с получением этилбензо[6,7]оксепино[2,3-б]пиридин-6-карбоксилата. MS (ESI) масса/заряд: 268 [M+H]<sup>+</sup>.

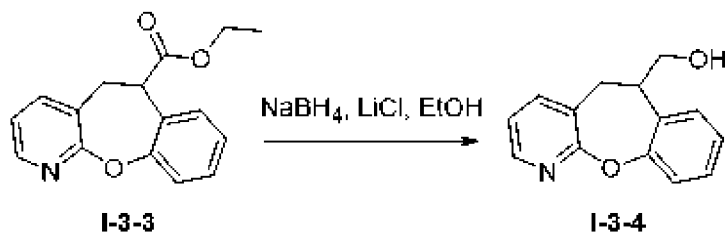
*б. Синтез этил-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-б]пиридин-6-карбоксилата*



[234] К раствору этилбензо[6,7]оксепино[2,3-б]пиридин-6-карбоксилата (3,1 г, 11,5 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (1,36 г, 5,75 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли  $NaBH_4$  (4,33 г, 114 ммоль) порциями. Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли  $NaBH_4$  (1 г) в реакционную смесь. После завершения реакции смесь выпаривали *in vacuo* с получением остатка, который разбавляли с помощью этилацетата (200 мл), промывали с помощью воды (150 мл x 2), высушивали и

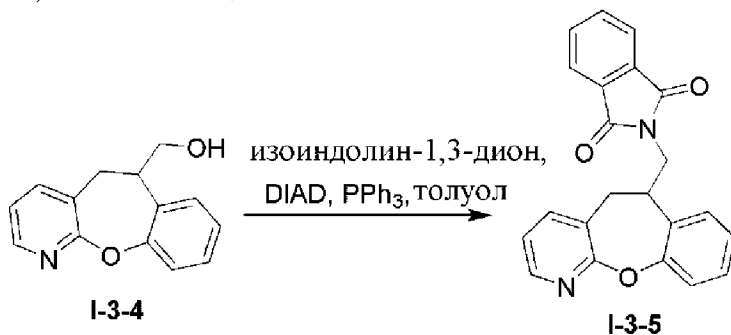
концентрировали при пониженном давлении с получением этил-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксилата. MS (ESI) масса/заряд: 270  $[M+H]^+$ .

*c. Синтез (5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метанола*



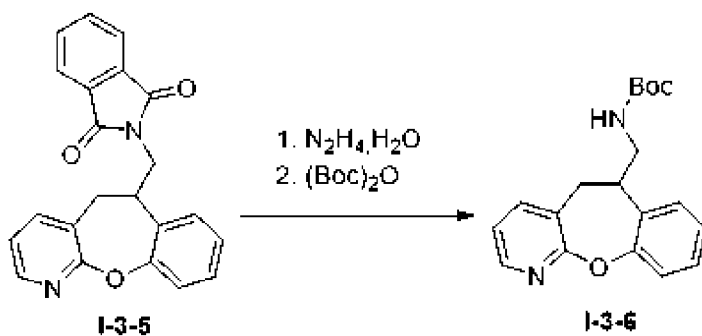
[235] К раствору этил-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксилата (1,9 г, 7,05 ммоль) и хлорида лития (597 мг, 14,1 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (2,67 г, 70,4 ммоль) порциями. Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество  $\text{NaBH}_4$  (0,5 г) до тех пор, пока не расходовался исходный материал. Смесь выпаривали *in vacuo* и получали остаток, который разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали с помощью воды (150 мл x 2), высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью DCM/MeOH (20:1) с получением (5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метанола. MS (ESI) масса/заряд: 229  $[M+H]^+$ .

*d. Синтез 2-((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона*



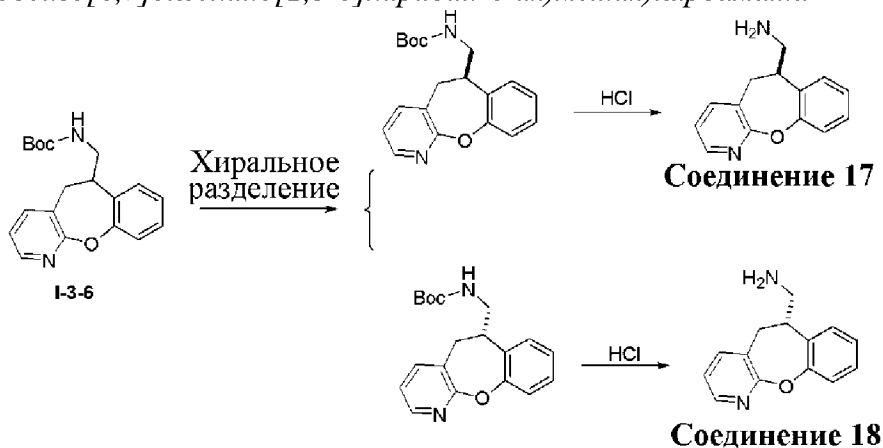
[236] К раствору (5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метанола (1 г, 5,72 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли  $\text{PPh}_3$  (2,98 мг, 11,4 ммоль) и DIAD (2,3 мг, 11,4 ммоль) при приблизительно 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при данной температуре в течение приблизительно 2 часов. Смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (80 мл), высушивали и концентрировали с получением остатка, который перекристаллизовывали в метаноле и затем фильтровали с получением 2-((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона. MS (ESI) масса/заряд: 357  $[M+H]^+$ .

*e. Синтез трет-бутил((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метил)карбамата*



[237] К раствору 2-((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (1,5 г, 4,2 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли гидрат гидразина (85% водн. 1,21 г, 21 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 85°C в течение приблизительно 2 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали с удалением твердого вещества и фильтрат выпаривали *in vacuo* до сухого состояния. В полученную смесь в DCM (30 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (674 мг, 3,09 ммоль) и триэтиламин (1,05 г, 9,27 ммоль) при приблизительно комнатной температуре. Смесь перемешивали при данной температуре в течение приблизительно 2 часов. После завершения реакции смесь промывали с помощью воды (50 мл), высушивали и выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (90%) и этилацетата (10%) с получением *трет*-бутил((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метил)карбамата. MS (ESI) масса/заряд: 327 [M+H]<sup>+</sup>.

*f.* Разделение с применением хиральной колонки *трет*-бутил((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метил)карбамата



[238] Разделяли 500 мг *трет*-бутил((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)метил)карбамата с применением хиральной колонки и следующих условий.

Прибор: SFC-150 (Waters) Колонка: AD 20 \* 250 мм, 10 мкм (Regis)

Температура колонки: 35°C

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/IPA(0,5% метанола в аммиаке)=85/15

Расход: 100 г/мин Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 214 нм Время цикла: 3,6 мин

Раствор образца: 500 мг, растворенные в 30 мл метанола

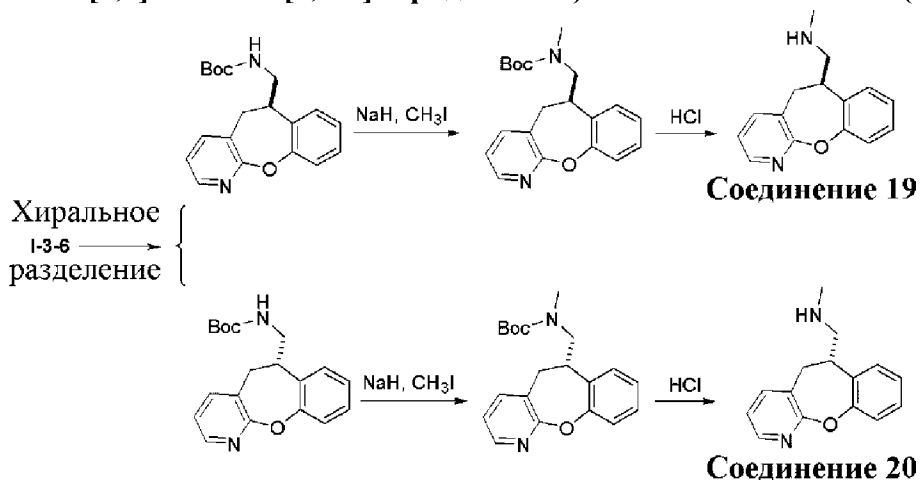
Объем введения: 1 мл

[239] После удаление растворителей получали элюируемый первым изомер **I-3-6-P1** (180 мг, время удерживания=3,36 мин) и **I-3-6-P2** (180 мг, время удерживания=3,95 мин).

*Синтез*  $(R^*)$ - $(5,6$ -дигидробензо[6,7]оксетино[2,3-*b*]тиридин-6-ил)метанамина (соединения **17**) и  $(S^*)$ - $(5,6$ -дигидробензо[6,7]оксетино[2,3-*b*]тиридин-6-ил)метанамина (соединения **18**)

[240] Независимо для каждого отдельного изомера **I-3-6-P1** и **I-3-6-P2**, к раствору каждого соединения (90 мг, 0,28 ммоль) в этилацетате (1 мл) добавляли HCl/этилацетат (3 М, 4 мл, 12 ммоль) при приблизительно комнатной температуре. Смесь перемешивали при данной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь выпаривали *in vacuo* до сухого состояния и затем лиофилизировали в лиофилизаторе с получением **соединения 17**. MS (ESI): масса/заряд 227 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,46 (d, *J*=4,4 Гц, 1 H), 8,36 (d, *J*=7,2 Гц, 1 H), 7,64-7,61 (dd, *J*=5,6, 7,6 Гц, 1H), 7,51-7,37 (m, 4H), 3,76-3,70 (m, 1 H), 3,56-3,37(m, 4 H). Хиральная аналитическая колонка: OZ-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: OZ 25% V1, совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)], расход: 3,0 мл/мин, противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, температура колонки: 40°C, время удерживания=1,764 мин; и **соединения 18**. MS (ESI): масса/заряд 227 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,46 (d, *J*=4,4 Гц, 1 H), 8,36 (d, *J*=7,2 Гц, 1 H), 7,64-7,61 (dd, *J*=5,6, 7,6 Гц, 1H), 7,51-7,37 (m, 4H), 3,76-3,70 (m, 1 H), 3,56-3,37(m, 4 H). Хиральная аналитическая колонка: OZ-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: OZ 25% V1, совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)], расход: 3,0 мл/мин, противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, температура колонки: 40°C, время удерживания=2,297 мин.

[241] **Пример 18. Синтез  $(R^*)$ -1-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-*N*-метилметанамина (соединения **19**) и  $(S^*)$ -1-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-*N*-метилметанамина (соединения **20**)**



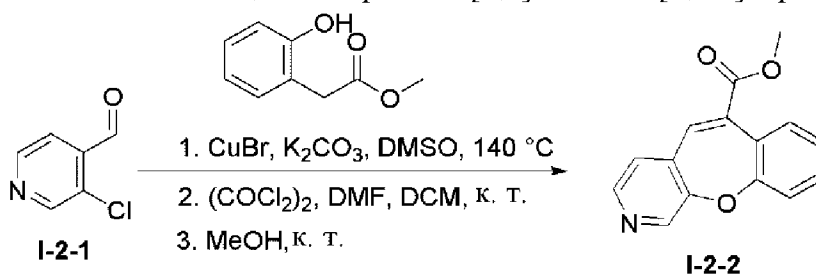
*Синтез*  $(R^*)$ -1-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]тиридин-6-ил)-*N*-метилметанамина (соединения **19**) и  $(S^*)$ -1-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-*b*]тиридин-6-ил)-*N*-метилметанамина (соединения **20**)

[242] Независимо для каждого отдельного изомера **I-3-6-P1** и **I-3-6-P2**, к раствору каждого соединения (40 мг, 0,12 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле) (9,79 мг, 245 мкмоль) при приблизительно 0°C. После перемешивания в течение приблизительно 15 минут добавляли MeI (25,9 мг, 183 мкмоль). Смесь перемешивали при данной температуре в течение приблизительно 30 минут и затем обеспечивали нагревание до приблизительно комнатной температуры. После завершения реакции смесь гасили с помощью 50 мл воды, экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл x 2), высушивали и выпаривали *in vacuo* и получали неочищенный продукт, который очищали посредством препаративной HPLC в 10 ммоль/л водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> с получением *N*-метилованного промежуточного соединения. MS (ESI) масса/заряд: 363 [M+Na]<sup>+</sup>.

[243] К раствору каждого *N*-метилованного промежуточного соединения (28 мг, 0,08 ммоль) в этилацетате (1 мл) добавляли HCl/этилацетат (3 М, 3 мл, 9 ммоль) при приблизительно комнатной температуре. Смесь перемешивали при данной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 19**. MS (ESI) масса/заряд: 241 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,52-8,48(m, 2 H), 7,71-7,70(m, 1 H), 7,52-7,40(m, 4 H), 3,85(m, 1 H), 3,58-3,47(m, 4 H), 2,74(s, 3 H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=80:20, температура: 40°C, расход: 1,0 мл/мин, длина волны: 254 нм, время удерживания=8,538 мин; и **соединения 20**. MS (ESI) масса/заряд: 241 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,52-8,48 (m, 2 H), 7,71-7,70 (m, 1 H), 7,52-7,40 (m, 4 H), 3,85 (m, 1 H), 3,58-3,47 (m, 4 H), 2,74 (s, 3 H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=80:20, температура: 40°C, расход: 1,0 мл/мин, длина волны: 254 нм, время удерживания=6,646 мин.

[244] **Пример 19. Синтез (R\*)-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанамина (соединения 21) и (S\*)-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанамина (соединения 22)**

*а. Синтез метил-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата*

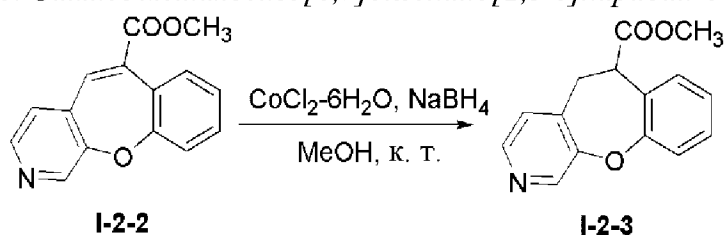


[245] К раствору 3-хлоризоникотинальдегида (10,0 г, 70,9 ммоль) в DMSO (150 мл) добавляли метил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (11,8 г, 70,9 ммоль), CuBr (10,2 г, 70,9 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29,4 г, 212,8 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 140°C в атмосфере Ar в течение приблизительно 100 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (800 мл) в реакционный сосуд и pH смеси регулировали до приблизительно 6 с применением 3 М водного раствора HCl. Смесь экстрагировали с



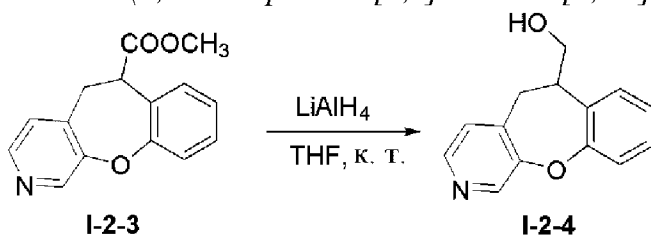
помощью этилацетата (3 × 300 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли DCM (300 мл) и DMF (1 мл). Добавляли по каплям оксалилхлорид (27,0 г, 212,8 ммоль) в указанную выше суспензию. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов. Смесь концентрировали и в остаток добавляли MeOH (100 мл). Раствор перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 20 минут. Смесь концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (70%) и этилацетата (30%) с получением метил-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата. MS (ESI) масса/заряд: 254 [M+H]<sup>+</sup>.

*b. Синтез метилбензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата*



[246] К раствору метил-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (3,1 г, 12,3 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (2,92 г, 12,3 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (1,4 г, 36,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов. Добавляли воду (50 мл) и смесь концентрировали *in vacuo* с удалением метанола. К остаточной смеси добавляли DCM (50 мл). Смесь фильтровали и фильтрат переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (70%) и этилацетата (30%) с получением метилбензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата. MS (ESI) масса/заряд: 256 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s, 1H), 8,22 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,30-7,13 (m, 4H), 7,05 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H).

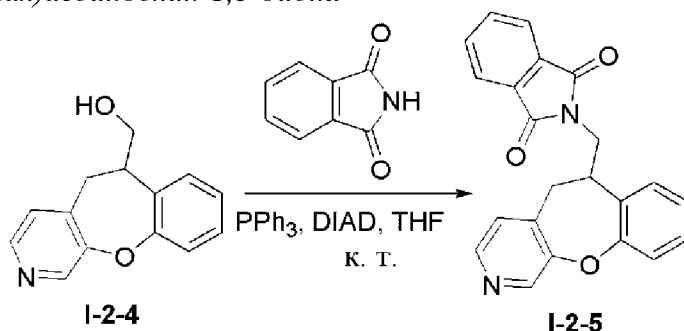
*c. Синтез (5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанола*



[247] К раствору метилбензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (2,8 г, 11,0 ммоль) в THF (40 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (418 мг, 11,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1

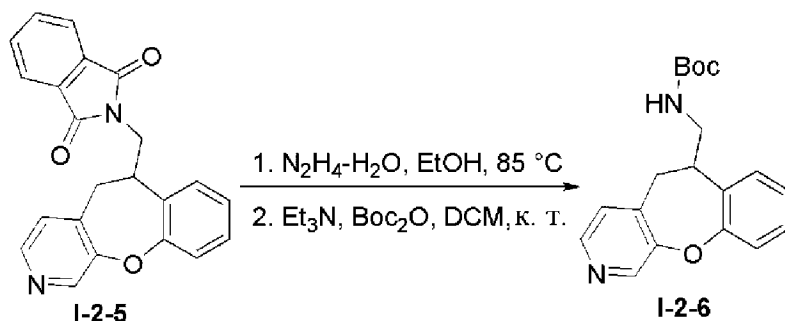
часа. Медленно добавляли воду (0,42 мл) для гашения реакции. Затем добавляли 15% NaOH (водн.) (0,84 мл) и воду (1,26 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Добавляли этилацетат (50 мл) к остатку и смесь промывали с помощью солевого раствора ( $2 \times 20$  мл). Органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (70%) и этилацетата (30%) с получением (5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанола. MS (ESI) масса/заряд: 228  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

d. Синтез 2-((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



[248] К раствору (5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанола (2,1 г, 9,25 ммоль) в THF (30 мл) добавляли  $\text{PPh}_3$  (4,84 г, 18,5 ммоль) и DIAD (3,73 г, 18,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа. Затем смесь концентрировали *in vacuo*. К полученному веществу добавляли метанол (10 мл) и смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 30 минут. Смесь фильтровали и твердое вещество собирали с получением 2-((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона. MS (ESI) масса/заряд: 357  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

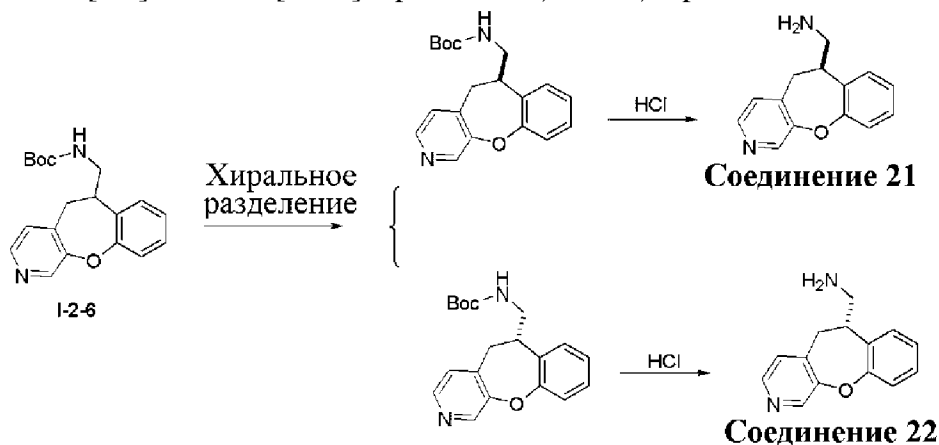
e. Синтез трет-бутил((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)карбамата



[249] К раствору 2-((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (2,6 г, 7,30 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли гидрат гидразина (1,82 г, 36,5 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 85°C в течение приблизительно 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Добавляли DCM (20 мл) к остатку и

затем добавляли Et<sub>3</sub>N (1,47 г, 14,6 ммоль) и Вос<sub>2</sub>O (3,18 г, 14,6 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор NaCl (15 мл) и смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (70%) и этилацетата (30%) с получением *трет*-бутил((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)карбамата. MS (ESI) масса/заряд: 327 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 8,22 (d, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,13-7,04 (m, 2H), 4,64 (bs, 1H), 3,52-3,29 (m, 4H), 3,02-2,98 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

*f.* Разделение с применением хиральной колонки *трет*-бутил((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)карбамата



[250] Разделяли 1,8 г *трет*-бутил((5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)карбамата с применением следующих условий:

Прибор: SFC-150 (Waters) Колонка: AD 20 \* 250 мм, 10 мкм (Regis)

Температура колонки: 35°C

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/IPA(0,5% метанола в аммиаке)=75/25

Расход: 100 г/мин Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 214 нм Время цикла: 2,7 мин

Раствор образца: 1800 мг, растворенные в 80 мл метанола

Объем введения: 1 мл

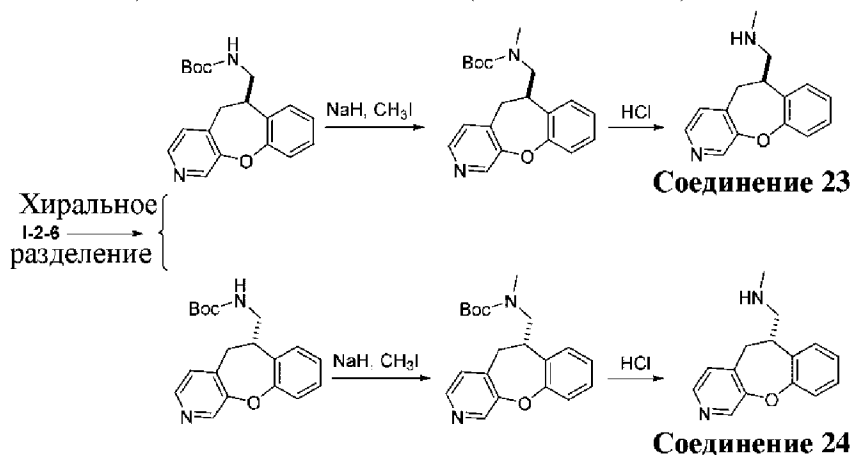
[251] После удаления растворителей получали элюируемый первым изомер **I-2-6-P1** (800 мг, время удерживания=1,456 мин) и элюируемый вторым изомер **I-2-6-P2** (700 мг, время удерживания=1,718 мин).

*Синтез* (*R*<sup>\*</sup>)-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанамина (*соединения 21*) и (*S*<sup>\*</sup>)-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанамина (*соединения 22*)

[252] Независимо для каждого отдельного изомера **I-2-6-P1** и **I-2-6-P2**, раствор каждого соединения (100 мг, 306 мкмоль) в HCl/MeOH (3 M, 8 мл) перемешивали при

приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния и в остаток добавляли этилацетат (10 мл). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 10 минут и затем фильтровали. Вещество собирали и растворяли в воде (10 мл). Смесь лиофилизировали на лиофилизаторе с получением **соединения 21**. MS (ESI) масса/заряд: 227 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,53 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,96 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,38-7,33 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,58-3,44 (m, 3H). Хиральный анализ: информация о способе: AD-H 10% MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)]; расход: 4 мл/мин; температура: 40°C; время удерживания=2,79 мин; и **соединения 22**. MS (ESI) масса/заряд: 227 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,53 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,96 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 2H), 3,58-3,44 (m, 3H). Хиральный анализ: информация о способе: AD-H 10% MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)]; расход: 4 мл/мин; температура: 40°C; время удерживания=3,28 мин.

[253] **Пример 20. Синтез (R\*)-1-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)-N-метилметанамина (соединения 23) и (S\*)-1-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)-N-метилметанамина (соединения 24)**



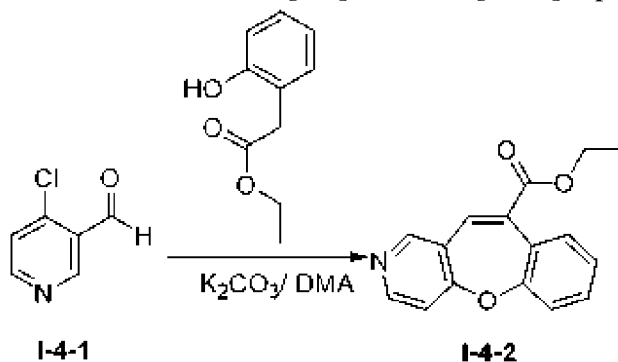
*Синтез* **(R\*)-1-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)-N-метилметанамина (соединения 23) и (S\*)-1-(5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)-N-метилметанамина (соединения 24)**

[254] Независимо для каждого отдельного изомера **I-2-6-P1** и **I-2-6-P2**, к раствору каждого соединения (500 мг, 1,53 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли NaH (60%) (183 мг, 4,59 ммоль) при приблизительно 0°C. Смесь перемешивали при приблизительно 0°C в течение приблизительно 10 минут. Затем добавляли CH<sub>3</sub>I (651 мг, 4,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно 0°C в течение приблизительно 2 часов. Насыщенный водный NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) добавляли в реакционный сосуд и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от DCM (100%) до DCM (98%) и MeOH (2%) с получением *N*-метилированного промежуточного соединения (MS (ESI) масса/заряд: 341 [M+H]<sup>+</sup>).

[255] Раствор *N*-метилованного промежуточного соединения (350 мг, 1,02 ммоль) в HCl/MeOH (3 M, 30 мл) перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов. Смесь концентрировали и в остаток добавляли этилацетат/MeOH (20/1) (15 мл). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 10 минут и затем фильтровали. Вещество собирали и растворяли в воде (30 мл). Смесь лиофилизировали на лиофилизаторе с получением **соединения 23**. MS (ESI) масса/заряд: 241 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,54 (dd, *J*=1,0, 6,0 Гц, 1H), 7,97 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,73-3,51 (m, 4H), 2,76 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IC (4,6 × 250 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=80:20; длина волны: 220 нм; расход: 1 мл/мин; температура: 40°C; время удерживания=12,233 мин; и **соединения 24**. MS (ESI) масса/заряд: 241 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,97 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,73-3,51 (m, 4H), 2,76 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IC (4,6 × 250 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=80:20; длина волны: 220 нм; расход: 1 мл/мин; температура: 40°C; время удерживания=10,280 мин.

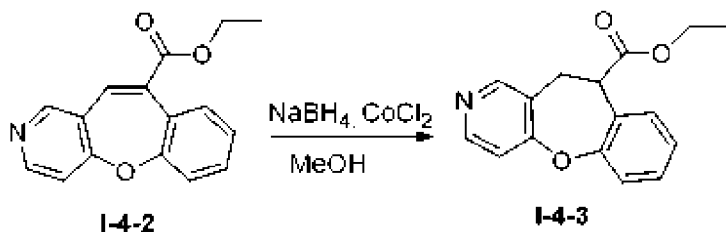
[256] **Пример 21. Синтез 2-((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (I-4-5)**

*а. Синтез этилбензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-карбоксилата*



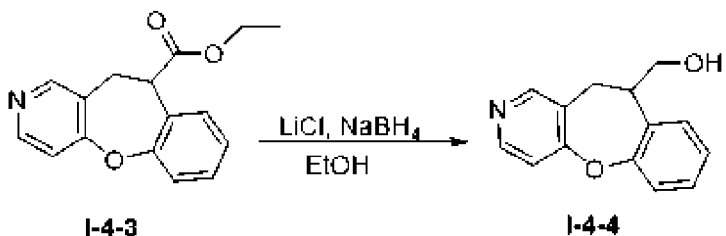
[257] К раствору 4-хлорникотинальдегида (8,3 г, 55,6 ммоль) и этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (10,5 г, 55,6 ммоль) в диметилацетамиде (5 мл) добавляли карбонат калия (15,6 г, 111 ммоль), реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов. Добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с изократическим элюированием с помощью петролейного эфира (60%) и этилацетата (40%) с получением этилбензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-карбоксилата. MS (ESI): масса/заряд= 267,9. [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55-8,43 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,30 (td, *J*=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (dd, *J*=12,1, 4,5 Гц, 2H), 7,05 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 4,43-4,20 (m, 2H), 1,39-1,25 (m, 3H).

*b. Синтез этил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-карбоксилата*



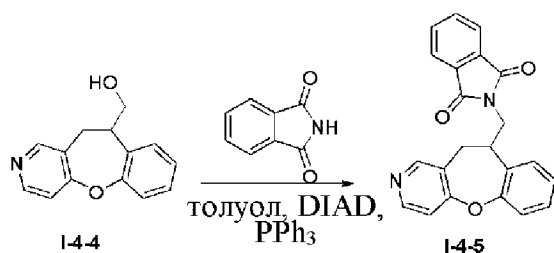
[258] К раствору этилбензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-карбоксилата (3,8 г, 13,9 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли гексагидрат хлорида кобальта (674 мг, 2,78 ммоль) и добавляли  $\text{NaBH}_4$  (1,60 г, 41,7 ммоль) несколькими порциями. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 24 часов. К смеси добавляли 1 М  $\text{HCl}$  для регулирования pH до 6. Смесь концентрировали с удалением растворителя. Добавляли воду (30 мл) и этилацетат (50 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу промывали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с изократическим элюированием DCM (80%) и MeOH (20%) с получением этил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-карбоксилата. MS (ESI): масса/заряд= 270,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*c. Синтез (10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-ил)метанола*



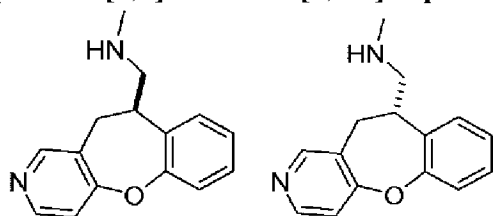
[259] К раствору этил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-карбоксилата (2,238 г, 8,30 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли хлорид лития (504 мг, 11,9 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (1,35 г, 35,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 24 часов. К смеси добавляли 1 М  $\text{HCl}$  для регулирования pH до 6, смесь концентрировали с удалением растворителя. Добавляли воду (25 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу промывали этилацетатом ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с изократическим элюированием DCM (85%) и этилацетата (15%) с получением (10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-ил)метанола. MS (ESI): масса/заряд= 228,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*d. Синтез 2-((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона.*



[260] К раствору (10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-ил)метанола (1,626 г, 6,55 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли фталимид (1,95 г, 13,1 ммоль), трифенилфосфин (3,50 г, 13,1 ммоль) и затем DIAD (2,77 г, 13,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов. Добавляли дополнительные количества трифенилфосфина (237 мг, 889 мкмоль), фталимид (126 мг, 849 мкмоль) и DIAD (197 мг, 930 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов. Добавляли воду (10 мл) и этилацетат (20 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу промывали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с изократическим элюированием петролейного эфира (50%) и этилацетата (50%) с получением неочищенного 2-((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона. MS (ESI): масса/заряд= 357,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[261] **Пример 22. Синтез (R\*)-1-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 27) и (S\*)-1-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-с]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 28)**

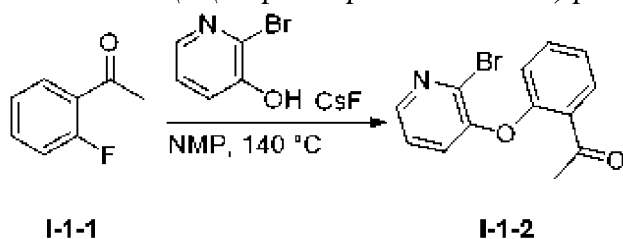


**Соединение 27      Соединение 28**

[262] Соединения 27 и 28 получают аналогично общей схеме синтеза 1.

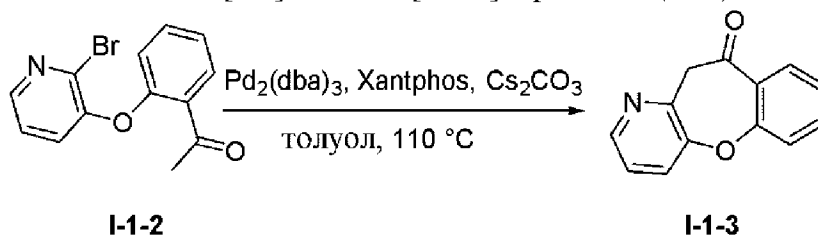
[263] **Пример 23. Синтез (R\*)-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-в]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 29) и (S\*)-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-в]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 30)**

*а. Синтез 1-(2-(2-бромтиридин-3-илокси)фенил)этенона*



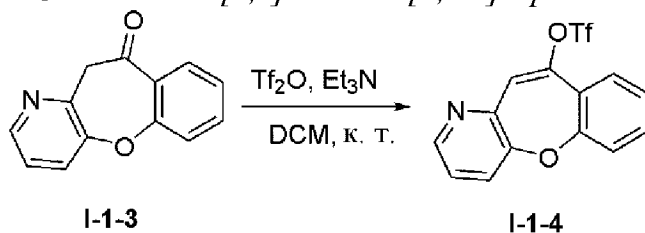
[264] К раствору 1-(2-фторфенил)этанона (41,6 г, 301 ммоль) в NMP (500 мл) добавляли 2-бромпиридин-3-ол (78,4 г, 451 ммоль) и фторид цезия (68,5 г, 451 ммоль). Реакционную смесь нагревали до приблизительно 140°C и перемешивали при данной температуре в течение приблизительно 2 дней. Добавляли воду (2 л) в реакционный сосуд и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 800 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением 1-(2-(2-бромпиридин-3-илокси)фенил)этанона. MS (ESI) масса/заряд: 292, 294 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (dd, *J*=1,6, 4,4 Гц, 1H), 7,88 (dd, *J*=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 3H), 6,81 (dd, *J*=0,8, 8,0 Гц, 1H), 2,69 (s, 3H).

*b. Синтез бензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10(11H)-она*



[265] К раствору 1-(2-(2-бромпиридин-3-илокси)фенил)этанона (11 г, 37,6 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) (1,72 г, 1,88 ммоль), Xantphos (2,17 г, 3,76 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,5 г, 112 ммоль). Реакционную смесь нагревали до приблизительно 110°C и перемешивали при данной температуре в течение приблизительно 2 часов. Добавляли насыщенный водный NaCl (100 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (70%) и этилацетата (30%) с получением бензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10(11H)-она. MS (ESI) масса/заряд: 212 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (dd, *J*=1,2, 4,4 Гц, 1H), 8,10 (dd, *J*=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 4,41 (s, 2H).

*c. Синтез бензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-илтрифторметансульфоната*

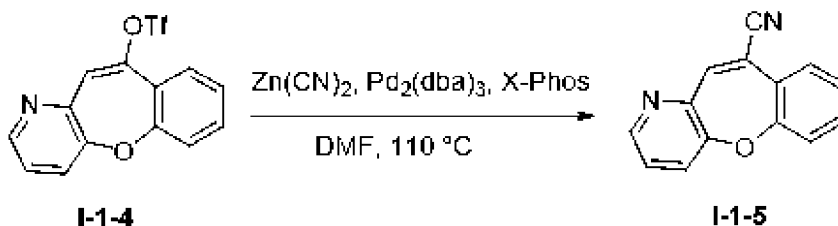


[266] К раствору бензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10(11H)-она (3,0 г, 14,2 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли триэтиламин (4,31 г, 42,6 ммоль) и трифторметансульфоновый



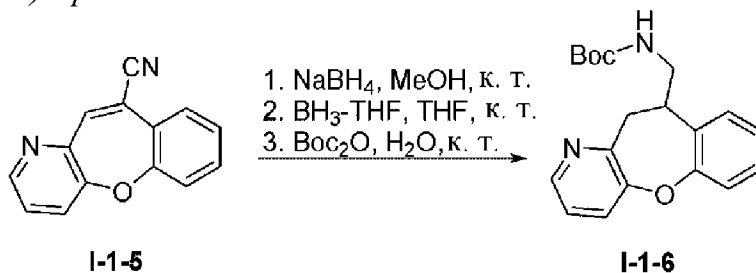
ангидрид (9,98 г, 35,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа. Добавляли воду (50 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением бензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-илтрифторметансульфоната. MS (ESI) масса/заряд: 344  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (dd,  $J=1,2, 4,4$  Гц, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,34-7,26 (m, 3H), 7,08 (s, 1H).

d. Синтез бензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-карбонитрила



[267] К раствору бензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-илтрифторметансульфоната (2,5 г, 7,28 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли цианид цинка (1,70 г, 14,5 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,32 г, 1,45 ммоль) и X-Phos (1,38 г, 2,91 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали в атмосфере  $\text{N}_2$  при приблизительно  $110^\circ\text{C}$  в течение приблизительно 1 часа. Добавляли воду (150 мл) в реакционный сосуд и смесь экстрагировали с помощью этилацетата ( $3 \times 60$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (65%) и этилацетата (35%) с получением бензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-карбонитрила. MS (ESI) масса/заряд: 221  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (dd,  $J=1,2, 4,4$  Гц, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H).

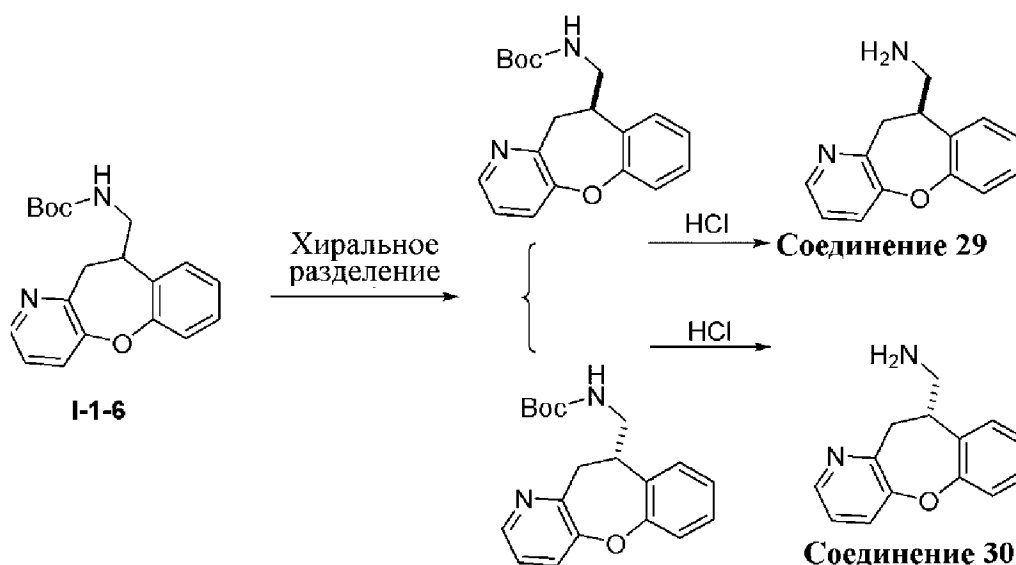
e. Синтез трет-бутил((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата



[268] К раствору бензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-карбонитрила (1,2 г, 5,44 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (619 мг, 16,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов. Смесь концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество растворяли в THF (10 мл),

добавляли  $\text{BH}_3\text{-THF}$  (1 М в THF) (16,3 мл, 16,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов. Медленно добавляли воду (10 мл) для гашения реакции, затем добавляли 2 М водный раствор  $\text{HCl}$  (30 мл). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов. pH смеси регулировали до 8 с применением насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Затем добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,35 г, 10,8 ммоль) в вышеуказанный раствор. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа. Смесь экстрагировали с помощью DCM ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (66%) и этилацетата (34%) с получением *трет*-бутил((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата. MS (ESI) масса/заряд: 327  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,30 (dd,  $J=0,8, 4,4$  Гц, 1H), 7,48 (dd,  $J=0,6, 4,0$  Гц, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,24-7,08 (m, 4H), 4,98 (bs, 1H), 3,63-3,52 (m, 3H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

f. Разделение с применением хиральной колонки *трет*-бутил((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата



[269] Разделяли 300 мг *трет*-бутил((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамат посредством хиральной HPLC при следующих условиях.

Прибор: SFC-150 (Waters) Колонка: AD 20 \* 250 мм, 10 мкм (Regis)

Температура колонки: 35°C

Подвижная фаза:  $\text{CO}_2/\text{IPA}$ (0,5% метанола в аммиаке)=85/15

Расход: 100 г/мин Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 214 нм Время цикла: 3,37 мин

Раствор образца: 300 мг, растворенные в 30 мл метанола

Объем введения: 1 мл

[270] После удаления растворителей получали элюируемый первым изомер (**I-1-6-**

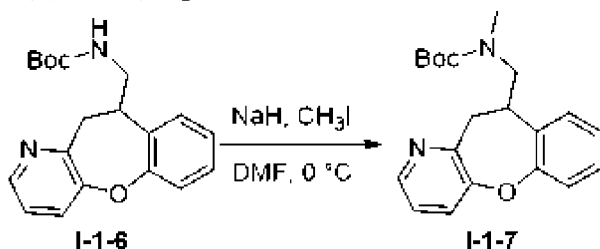
**P1**) (100 мг, время удерживания=2,58 мин) и элюируемый вторым изомер (**I-1-6-P2**) (100 мг, время удерживания=3,11 мин).

*Синтез* (*R*<sup>\*</sup>)-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина (**соединения 29**) и (*S*<sup>\*</sup>)-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина (**соединения 30**)

[271] Независимо для каждого отдельного изомера **I-1-6-P1** и **I-1-6-P2**, раствор соединения (50 мг, 153 мкмоль) в HCl/MeOH (3 M, 10 мл) перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли этилацетат (10 мл). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 10 мин и затем фильтровали. Вещество собирали и растворяли в воде (10 мл). Смесь лиофилизировали на лиофилизаторе с получением **соединения 29**. MS (ESI) масса/заряд: 227 [M+H]<sup>+</sup>. (<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,61 (dd, *J*=1,2, 5,6 Гц, 1H), 8,47 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,96 (dd, *J*=5,6, 8,4 Гц, 1H), 7,49-7,35 (m, 4H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,68-3,50 (m, 3H).) (Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 × 100 мм, 3 мкм; совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 M в MeOH)]; способ регистрации данных: AD 15% B1; расход: 3,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=3,118 мин); и **соединения 30**. MS (ESI) масса/заряд: 227 [M+H]<sup>+</sup>. (<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,61 (dd, *J*=1,2, 5,6 Гц, 1H), 8,48 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,96 (dd, *J*=5,6, 8,4 Гц, 1H), 7,49-7,35 (m, 4H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,67-3,50 (m, 3H).) (Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 × 100 мм, 3 мкм; совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 M в MeOH)]; способ регистрации данных: AD 15% B1; расход: 3,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=2,485 мин)

[272] **Пример 24. Синтез** (*R*<sup>\*</sup>)-1-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)-*N*-метилметанамина (**соединения 31**) и (*S*<sup>\*</sup>)-1-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)-*N*-метилметанамина (**соединения 32**)

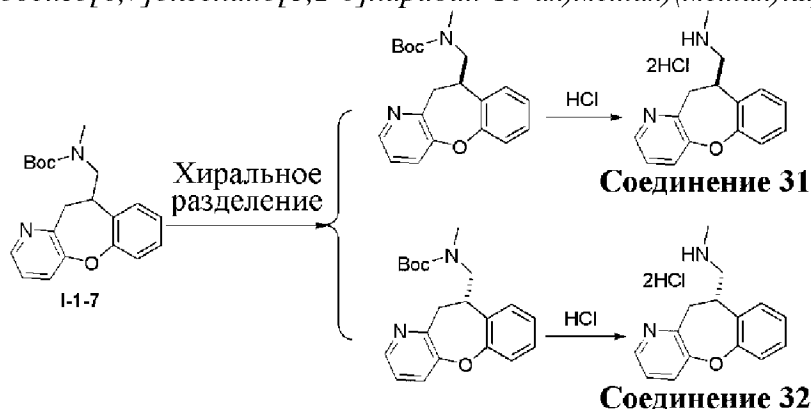
*a. Синтез трет-бутил((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)(метил)карбамата*



[273] Раствор *трет*-бутил((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата (300 мг, 0,92 ммоль) в DMF (6 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (110 мг, 2,76 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 10 минут. Затем добавляли йодметан (392 мг, 2,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 часов. Насыщенный

водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) добавляли в реакционный сосуд и смесь экстрагировали с помощью этилацетата ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от DCM (100%) до DCM (98%) и MeOH (2%) с получением *трет*-бутил((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)(метил)карбамата. MS (ESI) масса/заряд: 341  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*b. Разделение с применением хиральной колонки трет*-бутил((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)(метил)карбамата



[274] Соединение **I-1-7** разделяли с применением следующих условий.

Прибор: SFC-150 (Waters) Колонка: IC 20 × 250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C

Подвижная фаза:  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (0,2% метанола в аммиаке)=85/15

Расход: 100 г/мин Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 214 нм Время цикла: 2,23 мин

Раствор образца: 300 мг, растворенные в 20 мл метанола и дихлорметана

Объем введения: 1 мл

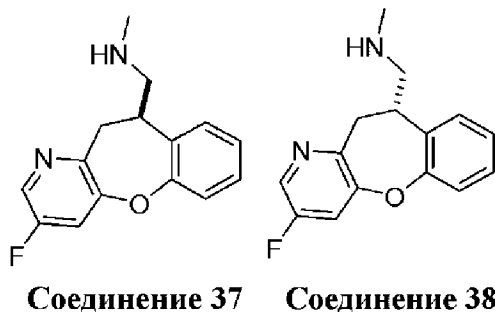
[275] После удаления растворителей получали **I-1-7-P1** (100 мг, время удерживания: 1,626 мин) и **I-1-7-P2** (100 мг, время удерживания: 1,884 мин).

*Синтез*  $(R^*)$ -1-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)-*N*-метилметанамина (*соединения 31*) и  $(S^*)$ -1-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)-*N*-метилметанамина (*соединения 32*)

[276] Независимо для каждого отдельного изомера **I-1-7-P1** и **I-1-7-P2**, раствор каждого соединения (100 мг, 294 мкмоль) в 3 М HCl в MeOH (10 мл) перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов и смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли этилацетат (10 мл). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 10 минут и затем фильтровали. Вещество собирали и растворяли в воде (10 мл). Вещество лиофилизировали на лиофилизаторе с получением **соединения 31**. MS (ESI) масса/заряд: 241  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,62 (dd,  $J=0,8, 5,6$  Гц, 1H), 8,48 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,51-7,35 (m, 4H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H) 3,72-3,64 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 1H),

2,75 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IG-3 4,6 × 100 мм, 3 мкм; совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)]; способ регистрации данных: IG 20% B1; расход: 3,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=2,917 мин; и соединения 32. MS (ESI) масса/заряд: 241 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (dd, *J*=0,8, 5,6 Гц, 1H), 8,48 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,52-7,36 (m, 4H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H) 3,72-3,64 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 1H), 2,76 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IG-3 4,6 × 100 мм, 3 мкм; совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)]; способ регистрации данных: IG 20% B1; расход: 3,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=2,352 мин.

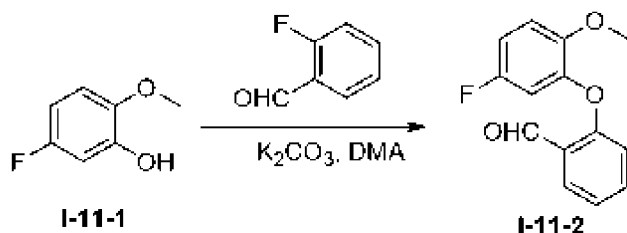
[277] **Пример 27. Синтез (R\*)-1-(3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 37) и (S\*)-1-(3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 38)**



[278] Соединения 37 и 38 получают аналогично общей схеме синтеза 1.

[279] **Пример 29. Синтез (R\*)-(7-фтор-11H-дibenzo[b, e][1,4]диоксепин-11-ил)метанамина (соединения 41) и (S\*)-(7-фтор-11H-дibenzo[b, e][1,4]диоксепин-11-ил)метанамина (соединения 42)**

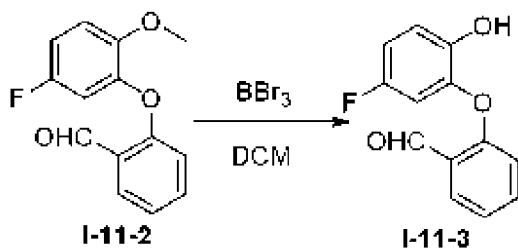
*a. Получение 2-(2-(бензилокси)фенокси)никотинальдегида*



[280] К раствору 5-фтор-2-метоксифенола (1,42 г, 9,99 ммоль) в DMA (20 мл) добавляли 2-фторбензальдегид (1,23 г, 9,99 ммоль) и карбонат калия (2,75 г, 19,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно 80°C в течение приблизительно 6 часов. Добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали этилацетатом (2 × 50 мл) и насыщенным водным NaCl (2 × 50 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с изократическим элюированием этилацетата (10%) и петролейного эфира (90%) с получением 2-(5-фтор-2-гидроксифенокси)бензальдегида. MS (ESI): масса/заряд

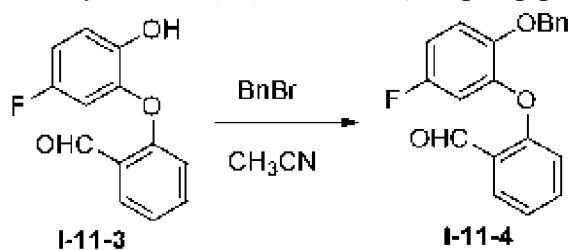
247 [M+H]<sup>+</sup>.

## b. Получение 2-(5-фтор-2-гидроксифенокси)бензальдегида



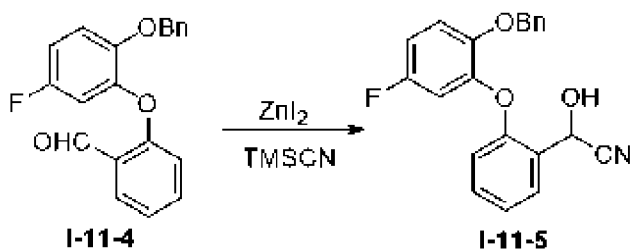
[281] К раствору 2-(5-фтор-2-метоксифенокси)бензальдегида (5,1 г, 20,7 ммоль) в  $DCM$  (50 мл) добавляли трибромборан (10,3 г, 41,4 ммоль) при приблизительно  $-50^\circ C$ . Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов и гасили с помощью ледяной воды (30 мл). Органический слой концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растворяли в  $THF$  (10 мл)/ $HCl$  (6 M в воде, 10 мл). Смесь перемешивали при приблизительно  $70^\circ C$  в течение приблизительно 4 часов и охлаждали до комнатной температуры. pH смеси регулировали до 8 с применением раствора  $NaHCO_3$ . Добавляли воду (100 мл) в реакционный сосуд и смесь экстрагировали с помощью этилацетата ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением 2-(5-фтор-2-гидроксифенокси)бензальдегида. MS (ESI): масса/заряд 233 [M+H]<sup>+</sup>.

## c. Получение 2-(2-(бензилокси)-5-фторфенокси)бензальдегида



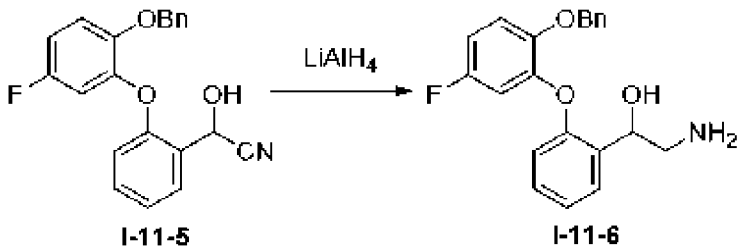
[282] К раствору 2-(5-фтор-2-гидроксифенокси)бензальдегида (2,1 г, 9,04 ммоль) в  $CH_3CN$  (20 мл) добавляли карбонат калия (2,48 г, 18,0 ммоль) и (бромметил)бензол (1,54 г, 9,04 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно  $60^\circ C$  в течение приблизительно 2 часов. Добавляли воду (100 мл) в реакционный сосуд и смесь экстрагировали с помощью этилацетата ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=8/1) с получением 2-(2-(бензилокси)-5-фторфенокси)бензальдегида. MS (ESI): масса/заряд 323 [M+H]<sup>+</sup>.

## d. Получение 2-(2-(2-(бензилокси)-5-фторфенокси)фенил)-2-гидроксиацетонитрила



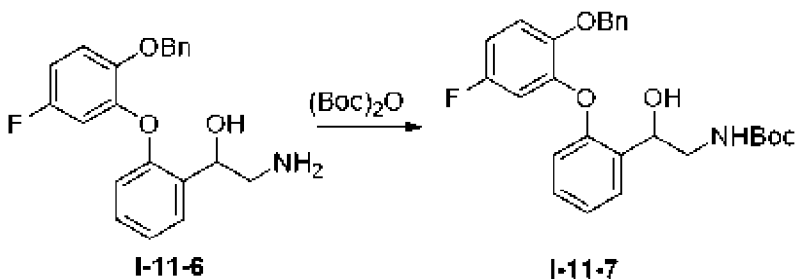
[283] К раствору 2-(2-(бензилокси)-5-фторфенокси)бензальдегида (2,1 г, 6,51 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) добавляли триметилсиланкарбонитрил (1,28 г, 13,0 ммоль) и йодцинк (207 мг, 651 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 2-(2-(2-(бензилокси)-5-фторфенокси)фенил)-2-гидроксиацетонитрила. MS (ESI): масса/заряд 350 [M+H]<sup>+</sup>.

*e. Получение 2-амино-1-(2-(2-(бензилокси)-5-фторфенокси)фенил)этан-1-ола*



[284] К раствору 2-(2-(2-(бензилокси)-5-фторфенокси)фенил)-2-гидроксиацетонитрила (неочищенного продукта) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (432 мг, 11,4 ммоль) при приблизительно 0°C. Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа и гасили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (2,0 г). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 20 мин и фильтровали. Фильтрат высушивали и концентрировали с получением 2-амино-1-(2-(2-(бензилокси)-5-фторфенокси)фенил)этан-1-ола. MS (ESI): масса/заряд 354 [M+H]<sup>+</sup>.

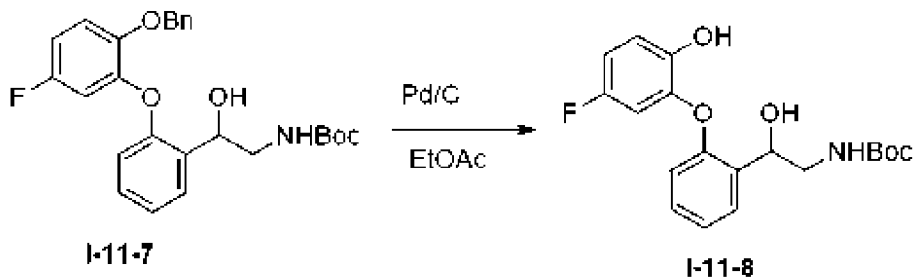
*f. Получение трет-бутил(2-(2-(2-(бензилокси)-5-фторфенокси)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата*



[285] К раствору 2-амино-1-{2-[2-(бензилокси)-5-фторфенокси]фенил}этан-1-ола (1,8 г, 5,09 ммоль) в DCM (30 мл) и раствора NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,11 г, 5,09 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 часов. Добавляли воду (100 мл) в реакционный сосуд и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 100 мл). Объединенные

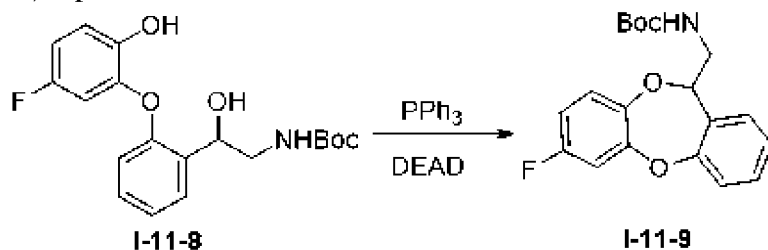
органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением *трет*-бутил(2-(2-(2-(бензилокси)-5-фторфенокси)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 476  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

g. Получение *трет*-бутил(2-(2-(5-фтор-2-гидроксифенокси)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата



[286] К раствору *трет*-бутил(2-(2-(2-(бензилокси)-5-фторфенокси)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (600 мг, 1,32 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10%). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 часов в атмосфере водорода (1 атм.) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил(2-(2-(5-фтор-2-гидроксифенокси)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 386  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

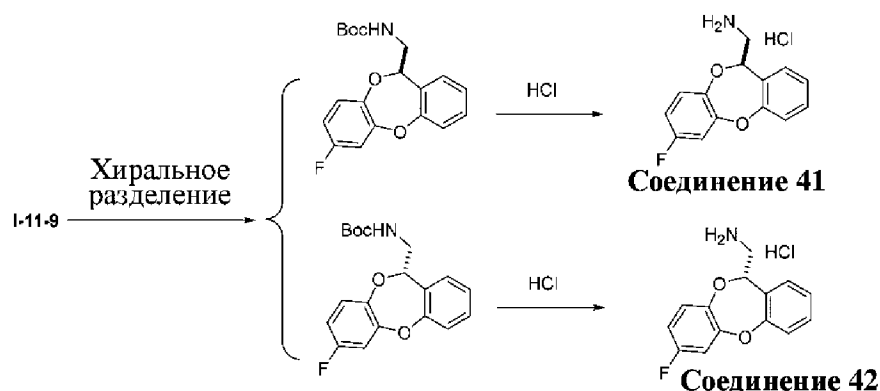
h. Получение *трет*-бутил((7-фтор-11H-дibenзо[b, e][1,4]диоксетин-11-ил)метил)карбамата



[287] К раствору *трет*-бутил(2-(2-(5-фтор-2-гидроксифенокси)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (500 мг, 1,37 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли трифенилфосфин (430 мг, 1,64 ммоль) и N-[(этоксикарбонил)имино]этоксиформаид (285 мг, 1,64 ммоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа и гасили с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл). Органический слой выпаривали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением *трет*-бутил((7-фтор-11H-дibenзо[b, e][1,4]диоксепин-11-ил)метил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 368  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

i. Разделение с применением хиральной колонки *трет*-бутил((7-фтор-11H-дibenзо[b, e][1,4]диоксетин-11-ил)метил)карбамата





[288] Рацемический *tert*-бутил((7-фтор-11H-дibenзо[*b*, *e*][1,4]диоксепин-11-ил)метил)карбамат очищали посредством разделения с применением хиральной колонки с применением следующий условий:

Прибор: SFC-150 (Waters) Колонка: IG 20 \* 250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/MeOH (0,2% метанола в аммиаке)=88/12

Расход: 100 г/мин Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 214 нм Время цикла: 8 мин

Раствор образца: 170 мг, растворенные в 30 мл метанола

Объем введения: 2 мл

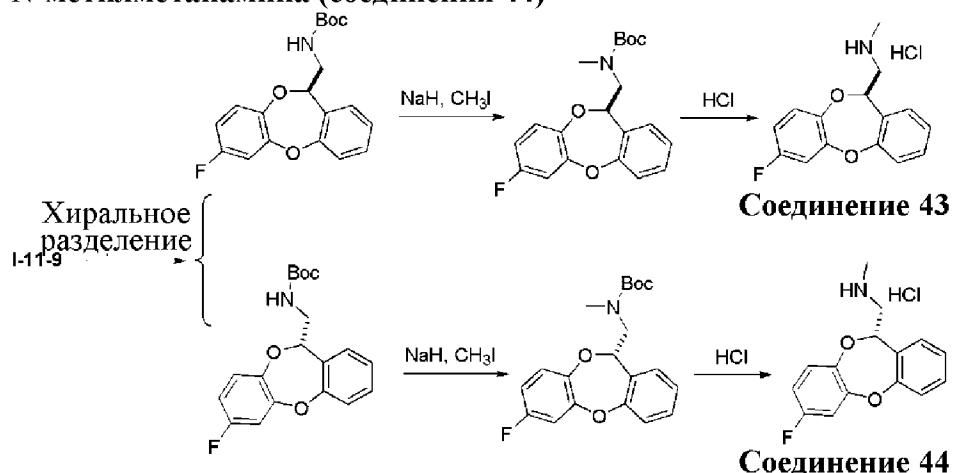
[289] После удаления растворителей получали элюируемый первым изомер (**I-11-9-P1**) (80 мг, время удерживания=2,10 мин) и элюируемый вторым изомер (**I-11-9-P2**) (80 мг, время удерживания=2,52 мин).

*Синтез (R\*)-(7-фтор-11H-дibenзо[*b*, *e*][1,4]диоксепин-11-ил)метанамина (соединения 41) и (S\*)-(7-фтор-11H-дibenзо[*b*, *e*][1,4]диоксепин-11-ил)метанамина (соединения 42)*

[290] Независимо для каждого отдельного изомера **I-11-9-P1** и **I-11-9-P2**, к раствору каждого соединения (40 мг, 115 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (3 М, 3 мл, 9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл). Водную фазу лиофилизировали на лиофилизаторе с получением **соединения 41**. MS (ESI): масса/заряд 246 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,51-7,19 (m, 4H), 7,08 (dd, J=9,1, 5,6 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 6,90-6,72 (m, 1H), 5,79 (dd, J=10,2, 3,3 Гц, 1H), 3,86-3,61 (m, 2H). Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)], способ регистрации данных: AD 25% B1, расход: 3,0 мл/мин, температура колонки: 40°C, время удерживания=1,48 мин; и **соединения 42**. MS (ESI): масса/заряд 246 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,50-7,38 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,07 (dd, J=9,1, 5,6 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=9,2, 3,0 Гц, 1H), 6,80 (ddd, J=9,1, 7,6, 3,0 Гц, 1H), 5,78 (dd, J=10,2, 3,3 Гц, 1H), 3,72 (ddd, J=16,5, 13,3, 6,8 Гц, 2H). Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)], способ регистрации данных: AD 25% B1, расход: 3,0 мл/мин, температура

колонки: 40°C, время удерживания=2,00 мин;

[291] **Пример 30. Синтез (R\*)-1-(7-фтор-11H-дibenzo[b, e][1,4]диоксепин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 43) и (S\*)-1-(7-фтор-11H-дibenzo[b, e][1,4]диоксепин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 44)**



[292] **Синтез (R\*)-1-(7-фтор-11H-дibenzo[b, e][1,4]диоксетин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 43) и (S\*)-1-(7-фтор-11H-дibenzo[b, e][1,4]диоксетин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 44)**

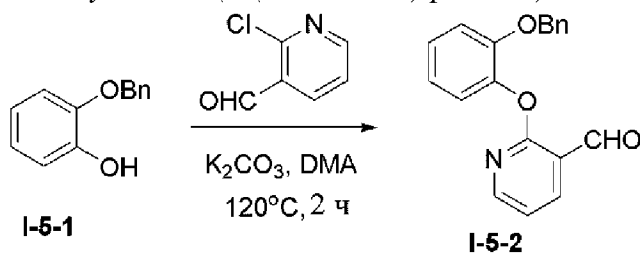
[293] Независимо для каждого соединения, **I-11-9-P1** и **I-11-9-P2**, к раствору каждого соединения (40 мг, 115 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (11,0 мг, 460 мкмоль) и йодметан (48,9 мг, 3345 мкмоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 часов и гасили с помощью ледяной воды (3 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (15 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением каждого *N*-метилированного промежуточного соединения. MS (ESI): масса/заряд 382 [M+Na]<sup>+</sup>

[294] К раствору каждого *N*-метилированного промежуточного соединения (40 мг, 111 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (5 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл). Водную фазу лиофилизировали с получением **соединения 43**. MS (ESI): масса/заряд 260 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55-7,18 (m, 4H), 7,08 (dd, *J*=9,0, 5,6 Гц, 1H), 7,01 (dd, *J*=9,1, 3,0 Гц, 1H), 6,89-6,70 (m, 1H), 5,87 (dd, *J*=10,6, 2,5 Гц, 1H), 4,02-3,83 (m, 1H), 3,75 (d, *J*=12,7 Гц, 1H), 2,88 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)], способ регистрации данных: AD 25% B1, расход: 3,0 мл/мин, температура колонки: 40°C, время удерживания=1,10 мин; и **соединения 44**. MS (ESI): масса/заряд 260 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,52-7,18 (m, 4H), 7,08 (dd, *J*=9,1, 5,6 Гц, 1H), 7,02 (dd, *J*=9,1, 3,0 Гц, 1H), 6,81 (ddd, *J*=9,0, 7,7, 3,0 Гц, 1H), 5,86 (dd, *J*=10,7, 2,7 Гц, 1H), 3,96-3,82 (m, 1H), 3,74 (dd,

J=13,1, 2,5 Гц, 1H), 2,88 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)], способ регистрации данных: AD 25% В1, расход: 3,0 мл/мин, температура колонки: 40°C, время удерживания=1,89 мин.

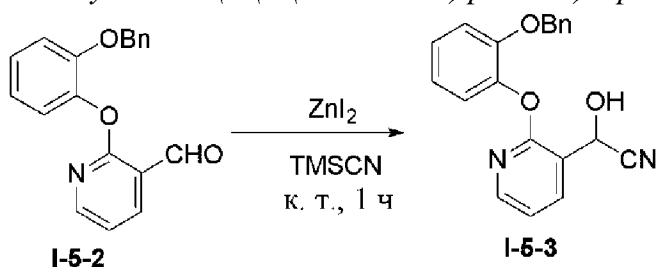
[295] **Пример 31. Синтез (R\*)-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-b]пиридин-5-ил)метанамина (соединения 47) и (S\*)-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-b]пиридин-5-ил)метанамина (соединения 48)**

*а. Получение 2-(2-(бензилокси)фенокси)никотинальдегида*



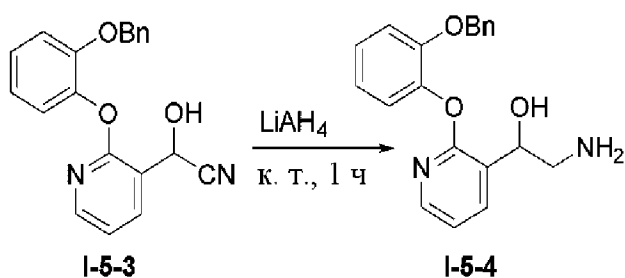
[296] К раствору 2-(бензилокси)фенола (4 г, 19,9 ммоль) в диметилацетамиде (5 мл) добавляли 2-хлорникотинальдегид (2,81 г, 19,9 ммоль) и  $K_2CO_3$  (5,5 г, 39,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до приблизительно  $120^\circ C$  и перемешивали при данной температуре в течение приблизительно 2 часов. Добавляли воду (40 мл) и этилацетат (100 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным NaCl (30 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (60%) и этилацетата (40%) с получением 2-(2-(бензилокси)фенокси)никотинальдегида. MS (ESI): масса/заряд 306  $[M+H]^+$ .

*б. Получение 2-(2-(2-(бензилокси)фенокси)тиридин-3-ил)-2-гидроксиацетонитрила*



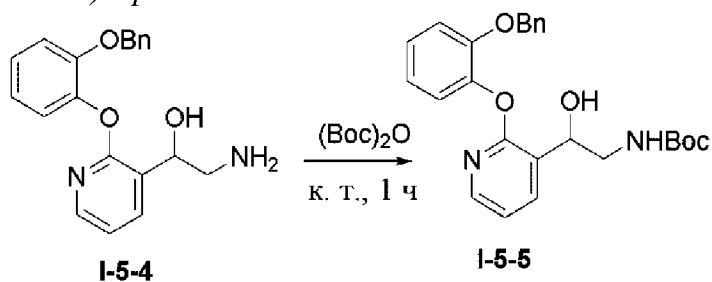
[297] К раствору 2-(2-(бензилокси)фенокси)никотинальдегида (4,8 г, 15,7 ммоль) в метиленхлориде (40 мл) добавляли триметилсиланкарбонитрил (3,10 г, 31,3 ммоль) и йодцинка (1 г, 3,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 2-(2-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)-2-гидроксиацетонитрила. MS (ESI): масса/заряд 333  $[M+H]^+$ .

*с. Получение 2-амино-1-(2-(2-(бензилокси)фенокси)тиридин-3-ил)этан-1-ола*



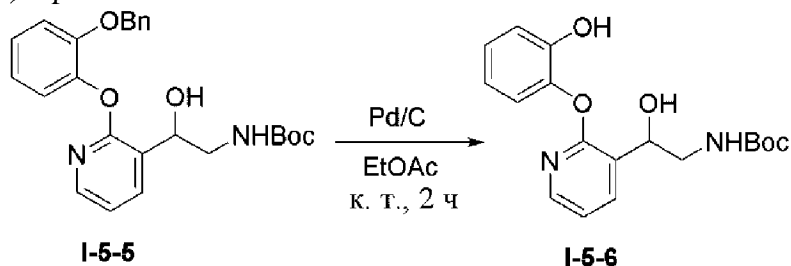
[298] К раствору 2-(2-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)-2-гидроксиацетонитрила (4,7 г, 14,1 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (1,07 г, 28,2 ммоль) при приблизительно  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа и гасили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (1,0 г). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 20 минут и фильтровали. Фильтрат высушивали и концентрировали с получением 2-амино-1-(2-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)этан-1-ола. MS (ESI): масса/заряд 337  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

d. Получение *трет*-бутил(2-(2-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата



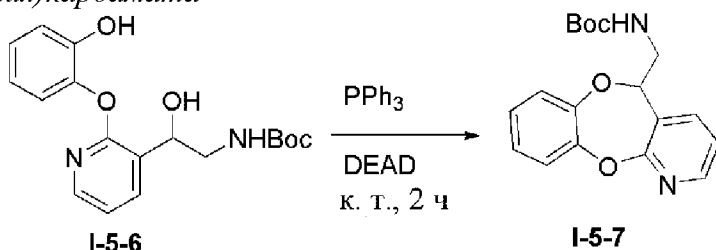
[299] К раствору 2-амино-1-(2-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)этан-1-ола (4,5 г, 13,3 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) и раствору  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,90 г, 13,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа. Добавляли воду (100 мл) в реакционный сосуд и смесь экстрагировали с помощью метиленхлорида ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением *трет*-бутил(2-(2-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 437  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

e. Получение *трет*-бутил(2-гидрокси-2-(2-(2-гидроксифенокси)пиридин-3-ил)этил)карбамата



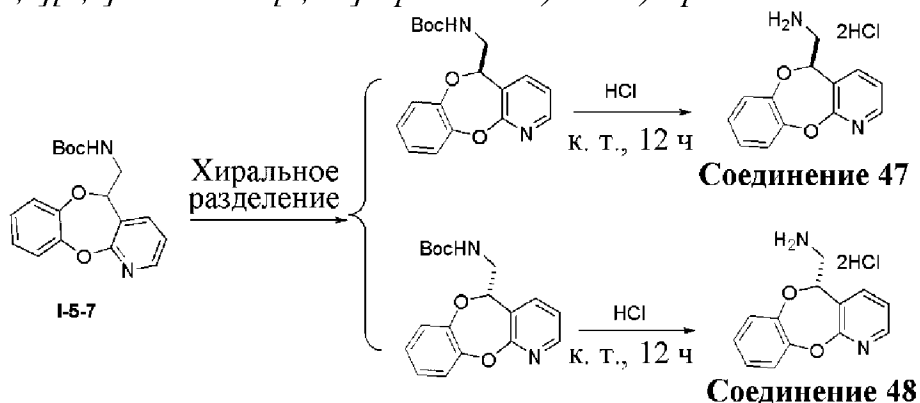
[300] К раствору *tert*-бутил(2-(2-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата (5,5 г, 12,5 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли Pd/C (600 мг, 10%). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. MS (ESI): масса/заряд 347 [M+H]<sup>+</sup>.

*f.* Получение *tert*-бутил((5*H*-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-*b*]пиридин-5-ил)метил)карбамата



[301] К раствору *tert*-бутил(2-гидрокси-2-(2-(2-гидроксифенокси)пиридин-3-ил)этил)карбамата (4 г, 11,5 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли трифенилфосфин (3,01 г, 11,5 ммоль) и *N*-(этоксикарбонилиминоэтоксиформаид) (2,00 г, 11,5 ммоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов и концентрировали в вакууме, остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением *tert*-бутил((5*H*-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-*b*]пиридин-5-ил)метил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 329 [M+H]<sup>+</sup>

*g.* Разделение с применением хиральной колонки *tert*-бутил((5*H*-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-*b*]пиридин-5-ил)метил)карбамата



[302] Рацемический *tert*-бутил((5*H*-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-*b*]пиридин-5-ил)метил)карбамат разделяли посредством хиральной HPLC при следующих условиях.

Прибор: SFC-150 (Waters) Колонка: OJ 20 \* 250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/IPA (0,5 MEA)=70/30

Расход: 100 г/мин Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 214 нм Время цикла: 2,01 мин

Раствор образца: 1000 мг, растворенные в 35 мл метанола

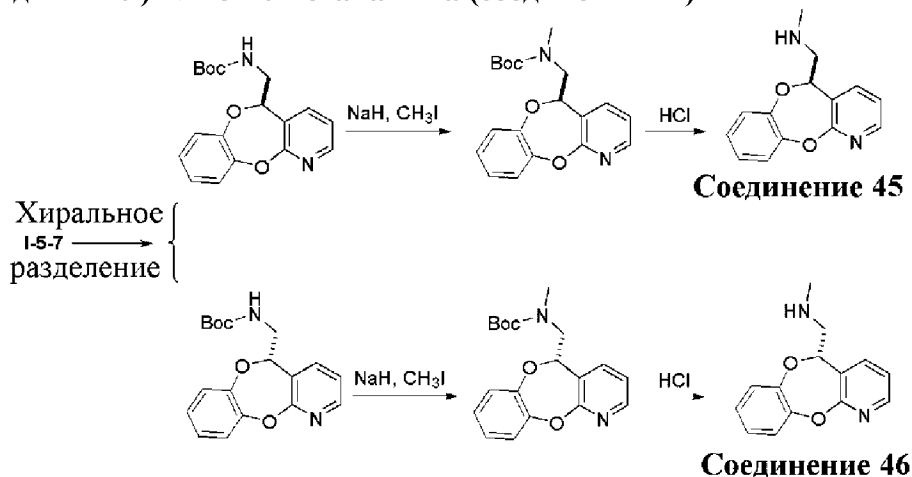
Объем введения: 1 мл

[303] После удаления растворителей получали элюируемый первым изомер (**I-5-7-P1**) (400 мг, время удерживания=1,50 мин) и элюируемый вторым изомер (**I-5-7-P2**) (400 мг, время удерживания=1,86 мин). MS (ESI): масса/заряд 329 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез* (*R*<sup>\*</sup>)-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксетино[5,6-*b*]тиридин-5-ил)метанамина (*соединения 47*) и (*S*<sup>\*</sup>)-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксетино[5,6-*b*]тиридин-5-ил)метанамина (*соединения 48*)

[304] Независимо для каждого отдельного изомера **I-5-7-P1** и **I-5-7-P2**, добавляли раствор каждого соединения (100 мг, 304 мкмоль) в MeOH (5 мл) HCl/MeOH (3 M, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл). Водную фазу лиофилизировали с получением *соединения 47*. MS (ESI): масса/заряд 229 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,35 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=20,7, 13,9 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=19,1, 7,7 Гц, 2H), 7,30-7,14 (m, 2H), 5,72 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,89 (d, J=13,3 Гц, 1H), 3,78-3,60 (m, 1H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=80:20, расход: 1,0 мл/мин, температура колонки: 40°C, время удерживания=9,48 мин; и *соединения 48*. MS (ESI): масса/заряд 229 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,43 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,61-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 5,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,83 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3,78-3,63 (m, 1H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=80:20, расход: 1,0 мл/мин, температура колонки: 40°C, время удерживания=8,48 мин.

[305] **Пример 32. Синтез (*R*<sup>\*</sup>)-1-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-*b*]пиридин-5-ил)-*N*-метилметанамина (*соединения 45*) и (*S*<sup>\*</sup>)-1-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-*b*]пиридин-5-ил)-*N*-метилметанамина (*соединения 46*)**



*Синтез* (*R*<sup>\*</sup>)-1-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-*b*]тиридин-5-ил)-*N*-метилметанамина (*соединения 45*) и (*S*<sup>\*</sup>)-1-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-*b*]тиридин-5-ил)-*N*-метилметанамина (*соединения 46*)

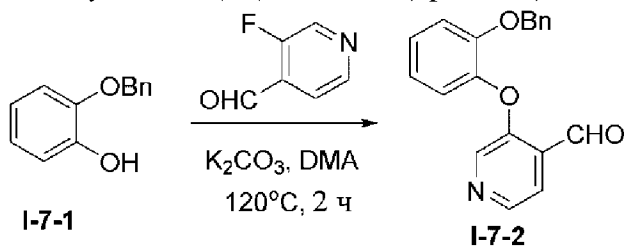
[306] Независимо для каждого отдельного изомера **I-5-7-P1** и **I-5-7-P2**, к раствору каждого соединения (130 мг, 395 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид

натрия (28,3 мг, 1,18 ммоль) и йодметан (84,0 мг, 592 мкмоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 часов и гасили с помощью ледяной воды (3 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (15 мл). Органический слой выпаривали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением *N*-метилированного промежуточного соединения MS (ESI): масса/заряд 343[M+H]<sup>+</sup>

[307] К раствору каждого *N*-метилированного промежуточного соединения (140 мг, 408 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (2 М, 2 мл, 6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл). Водную фазу лиофилизировали на лиофилизаторе с получением **соединения 45**. MS (ESI): масса/заряд 243 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64-8,46 (m, 1H), 8,40 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=7,7, 5,6 Гц, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,25 (pd, J=7,4, 1,9 Гц, 2H), 5,91-5,69 (m, 1H), 3,99 (dd, J=13,1, 2,5 Гц, 1H), 3,93-3,79 (m, 1H), 2,92 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IC-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)]; способ регистрации данных: IC 35% B1; расход: 3,0 мл/мин; температура колонки: 40°C, время удерживания=1,36 мин; и **соединения 46**. MS (ESI): масса/заряд 243 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,44 (dd, J=5,3, 1,5 Гц, 1H), 8,19 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,66-7,45 (m, 1H), 7,37 (dt, J=14,8, 4,6 Гц, 1H), 7,29 (dt, J=8,9, 4,6 Гц, 1H), 7,19 (pd, J=7,4, 1,9 Гц, 2H), 5,77 (dt, J=39,0, 19,4 Гц, 1H), 3,95-3,75 (m, 2H), 2,90 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IC-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)]; способ регистрации данных: IC 35% B1; расход: 3,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=2,84 мин.

[308] **Пример 33. Синтез (R\*)-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-с]пиридин-5-ил)метанамина (соединения 49) и (S\*)-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-с]пиридин-5-ил)метанамина (соединения 50)**

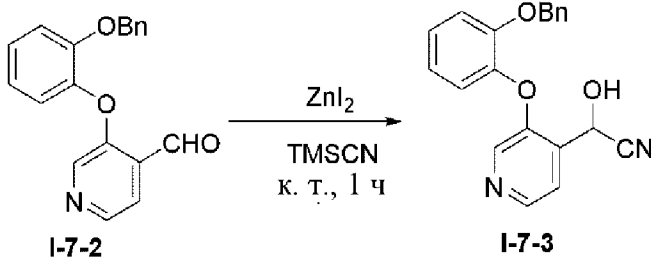
*а. Получение 3-(2-(бензилокси)фенокси)изоникотинальдегида*



[309] К раствору 2-(бензилокси)фенола (5 г, 24,9 ммоль) в диметилацетамиде (30 мл) добавляли 3-фторизоникотинальдегид (3,1 г, 24,9 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 г, 39,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до приблизительно 120°C и перемешивали при данной температуре в течение приблизительно 2 часов. Добавляли воду (40 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным NaCl (30 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

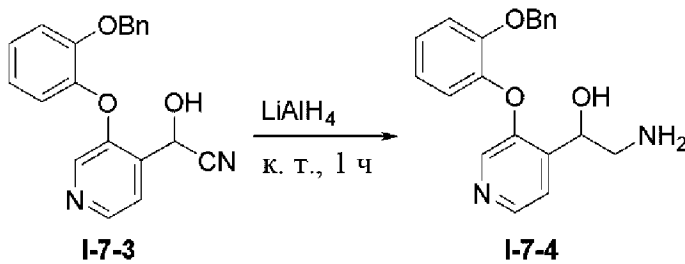
концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (60%) и этилацетата (40%) с получением 3-(2-(бензилокси)фенокси)изоникотинальдегида. MS (ESI): масса/заряд 306 [M+H]<sup>+</sup>.

*b. Получение 2-(3-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-4-ил)-2-гидроксиацетонитрила*



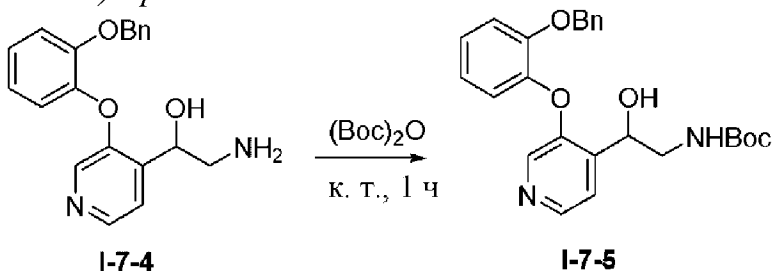
[310] К раствору 3-(2-(бензилокси)фенокси)пиколинальдегида (6,5 г, 21,2 ммоль) в метиленхлориде (40 мл) добавляли триметилсиланкарбонитрил (4,2 г, 42,4 ммоль) и дийодцинк (673 мг, 2,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 2-(3-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-4-ил)-2-гидроксиацетонитрила. MS (ESI): масса/заряд 333 [M+H]<sup>+</sup>.

*c. Получение 2-амино-1-(3-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-4-ил)этан-1-ола*



[311] К раствору 2-(3-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-4-ил)-2-гидроксиацетонитрила (6,0 г, 18,0 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (1,36 г, 36,0 ммоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа и гасили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (10,0 г). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 20 минут и фильтровали. Фильтрат высушивали и концентрировали с получением 2-амино-1-(3-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-4-ил)этан-1-ола. MS (ESI): масса/заряд 337 [M+H]<sup>+</sup>.

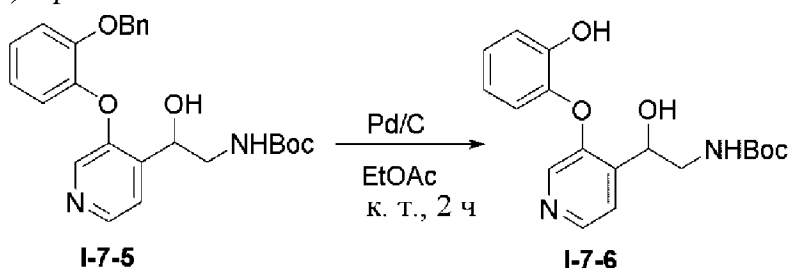
*d. Получение трет-бутил(2-(3-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-4-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата*





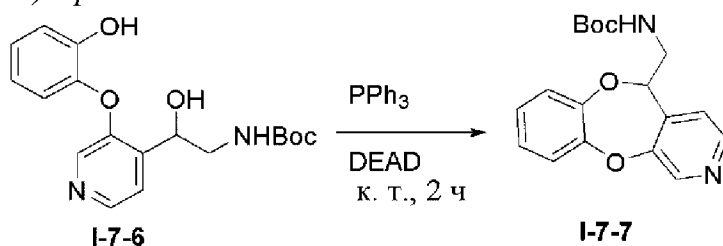
[312] К раствору 2-амино-1-(3-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-4-ил)этан-1-ола (5,0 г, 14,8 ммоль) в метилхлориде (50 мл) и раствору  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (3,2 г, 14,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа. Добавляли воду (100 мл) в реакционный сосуд и смесь экстрагировали с помощью метилхлорида ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением *трет*-бутил(2-(3-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-4-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 437  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*e.* Получение *трет*-бутил(2-гидрокси-2-(3-(2-гидроксифенокси)пиридин-4-ил)этил)карбамата



[313] К раствору *трет*-бутил(2-(3-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-4-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата (2,5 г, 5,72 ммоль) в этилацетате (30 мл) добавляли Pd/C (500 мг, 10%). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил(2-гидрокси-2-(3-(2-гидроксифенокси)пиридин-4-ил)этил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

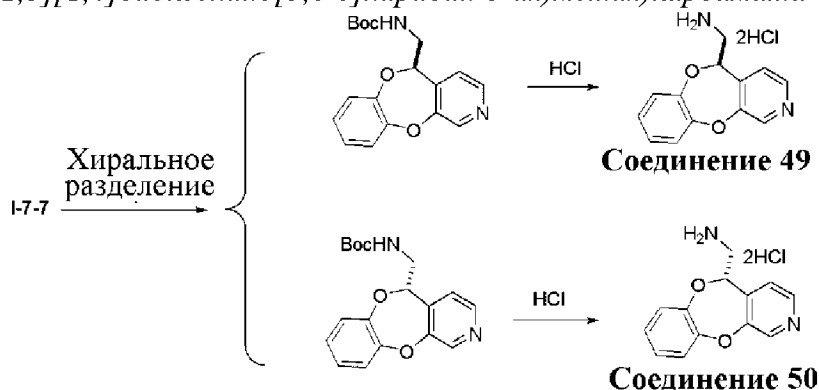
*f.* Получение *трет*-бутил((5*H*-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-с]пиридин-5-ил)метил)карбамата



[314] К раствору *трет*-бутил(2-гидрокси-2-(3-(2-гидроксифенокси)пиридин-4-ил)этил)карбамата (2 г, 5,77 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли трифенилфосфин (1,81 г, 6,92 ммоль) и N[(этоксикарбонил)имино]этоксиформамид (1,20 г, 6,92 ммоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 10 минут и концентрировали в вакууме, полученное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением *трет*-бутил((5*H*-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-с]пиридин-5-ил)метил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 329

[M+H]<sup>+</sup>

g. Разделение с применением хиральной колонки трет-бутил((5H-бензо[2,3][1,4]диоксетино[5,6-с]пиридин-5-ил)метил)карбамата



[315] Рацемический трет-бутил((5H-бензо[2,3][1,4]диоксетино[5,6-с]пиридин-5-ил)метил)карбамат очищали посредством хиральной колонки с применением следующего.

Прибор: SFC-150 (Waters) Колонка: IG 20 \* 250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/MeOH (0,2% метанола в аммиаке)=70/30,

Расход: 100 г/мин Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 214 нм Время цикла: 4 мин

Раствор образца: 1200 мг, растворенные в 50 мл метанола

Объем введения: 1,5 мл

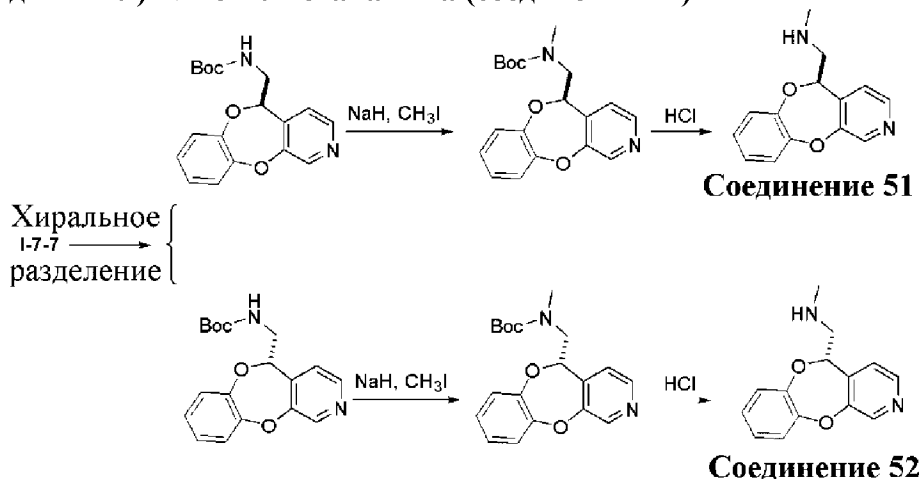
[316] После удаления растворителей получали элюируемый первым изомер (**I-7-7-P1**) (500 мг, время удерживания=1,79 мин) и элюируемый вторым изомер (**I-7-7-P2**) (500 мг, время удерживания=2,38 мин). MS (ESI): масса/заряд 329 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез (R\*)-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксетино[5,6-с]пиридин-5-ил)метанамина (соединения 49) и (S\*)-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксетино[5,6-с]пиридин-5-ил)метанамина (соединения 50)*

[317] Независимо для каждого отдельного изомера **I-7-7-P1** и **I-7-7-P2**, к раствору каждого соединения (170 мг, 517 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (3 M, 3 мл, 9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл). Водную фазу лиофилизировали на лиофилизаторе с получением **соединения 49**. MS (ESI): масса/заряд 229 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,98 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,70-8,42 (m, 1H), 7,99 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,50-7,29 (m, 2H), 7,29-7,08 (m, 2H), 5,83 (dd, J=9,7, 2,6 Гц, 1H), 3,91 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=13,4, 9,8 Гц, 1H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=90:10; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=15,11 мин; и **соединения 50**. MS (ESI): масса/заряд 229 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,98 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,63 (dd, J=5,9, 2,3 Гц, 1H), 8,01 (t, J=6,6 Гц, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,29-7,10 (m, 2H), 5,93-5,68 (m, 1H), 3,92 (dd, J=13,4, 2,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=13,4, 9,8 Гц, 1H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм);

подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=90:10; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=16,29 мин.

[318] **Пример 34. Синтез (*R*<sup>\*</sup>)-1-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-с]пиридин-5-ил)-*N*-метилметанамина (соединения 51) и (*S*<sup>\*</sup>)-1-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-с]пиридин-5-ил)-*N*-метилметанамина (соединения 52)**



*Синтез* (*R*<sup>\*</sup>)-1-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-с]пиридин-5-ил)-*N*-метилметанамина (соединения 51) и (*S*<sup>\*</sup>)-1-(5H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[5,6-с]пиридин-5-ил)-*N*-метилметанамина (соединения 52)

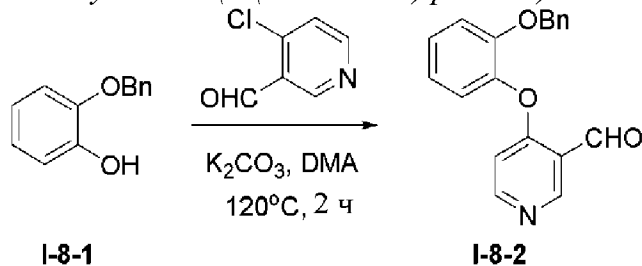
[319] Независимо для каждого отдельного соединения, **I-7-7-P1** и **I-7-7-P2**, к раствору каждого соединения (120 мг, 365 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (103 мг, 730 мкмоль) и метилйодид (103 мг, 730 мкмоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 часов и гасили с помощью ледяной воды (3 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (15 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением *N*-метирированного промежуточного соединения. MS (ESI): масса/заряд 343[M+H]<sup>+</sup>

[320] К раствору *N*-метирированного промежуточного соединения (120 мг, 350 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (5 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью этилацетата (5 мл)/H<sub>2</sub>O (5 мл). Остаток растворяли в воде (5 мл) и лиофилизировали на лиофилизаторе с получением **соединения 51**. MS (ESI): масса/заряд 243 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,65 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,03 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,53-7,32 (m, 2H), 7,30-7,06 (m, 2H), 5,93 (dd, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=13,1, 2,9 Гц, 1H), 3,85 (dd, J=13,0, 10,0 Гц, 1H), 2,92 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=90:10; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=10,36 мин; и **соединения 52**. MS (ESI): масса/заряд 243 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,62 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,95 (d, J=5,9 Гц,

1H), 7,47-7,31 (m, 2H), 7,30-7,09 (m, 2H), 5,90 (dd, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 3,98 (dd, J=13,2, 3,0 Гц, 1H), 3,85 (dd, J=13,0, 10,1 Гц, 1H), 2,92 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=90:10; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=13,58 мин.

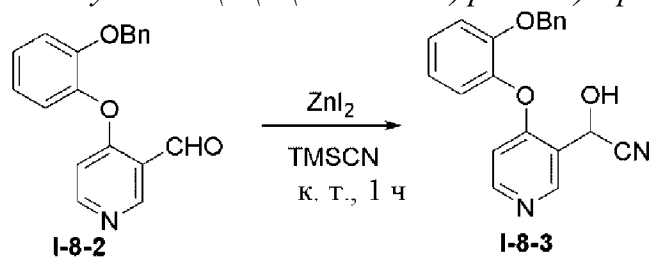
[321] **Пример 35. Синтез (R\*)-(11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-c]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 53) и (S\*)-(11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-c]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 54)**

*a. Получение 4-(2-(бензилокси)фенокси)никотинальдегида*



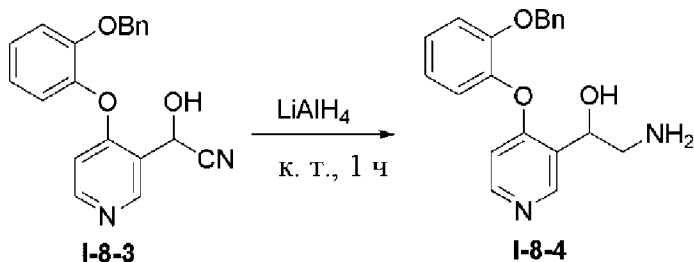
[322] К раствору 2-(бензилокси)фенола (2 г, 9,98 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 4-хлорпиридин-3-карбальдегид (1,41 г, 9,98 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,75 г, 19,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до приблизительно 120°C и перемешивали при данной температуре в течение приблизительно 2 часов. Добавляли воду (40 мл) и этилацетат (100 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным NaCl (30 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (60%) и этилацетата (40%) с получением 4-(2-(бензилокси)фенокси)никотинальдегида. MS (ESI): масса/заряд 306  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*b. Получение 2-(4-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)-2-гидроксиацетонитрила*



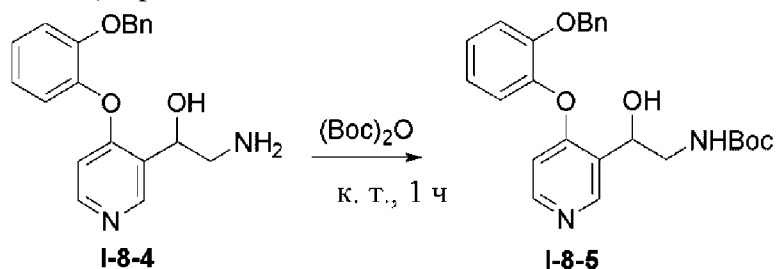
[323] К раствору 4-(2-(бензилокси)фенокси)никотинальдегида (8,5 г, 27,8 ммоль) в метиленхлориде (40 мл) добавляли триметилсиланкарбонитрил (5,51 г, 55,6 ммоль) и дийодцинк (887 мг, 2,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 2-(4-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)-2-гидроксиацетонитрила. MS (ESI): масса/заряд 333  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*c. Получение 2-амино-1-(4-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)этан-1-ола*



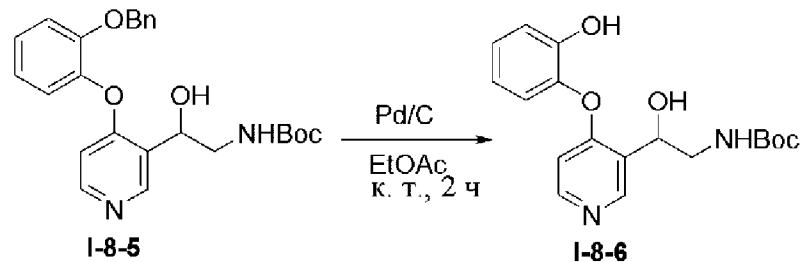
[324] К раствору 2-(4-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)-2-гидроксиацетонитрила (6,5 г, 19,5 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (1,48 г, 39,0 ммоль) при приблизительно  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа и гасили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (10,0 г). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 20 минут и фильтровали. Фильтрат высушивали и концентрировали с получением 2-амино-1-(4-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)этан-1-ола. MS (ESI): масса/заряд 337  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

d. Получение *трет*-бутил(2-(4-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата



[325] К раствору 2-амино-1-(4-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)этан-1-ола (6,0 г, 17,8 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) и раствору  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (3,9 г, 17,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа. Органический слой очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением *трет*-бутил(2-(4-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 437  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

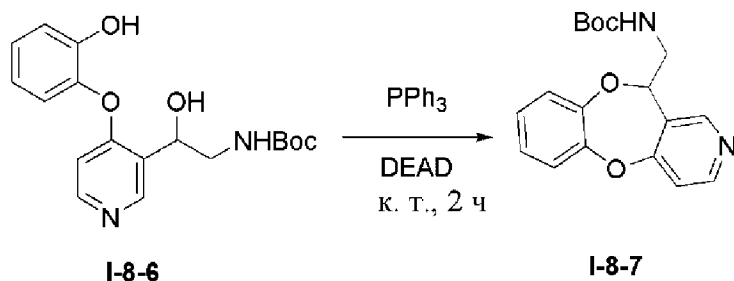
e. Получение *трет*-бутил(2-гидрокси-2-(4-(2-гидроксифенокси)пиридин-3-ил)этил)карбамата



[326] К раствору *трет*-бутил(2-(4-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата (4,6 г, 10,5 ммоль) в этилацетате (30 мл) добавляли Pd/C (500 мг, 10%). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение

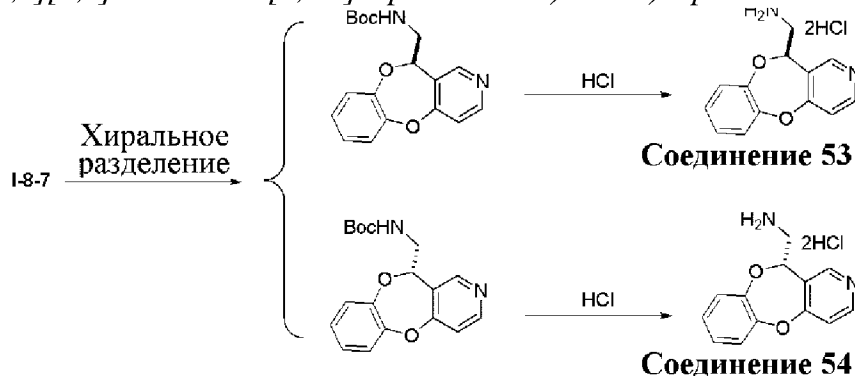
приблизительно 2 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил(2-гидрокси-2-(4-(2-гидроксифенокси)пиридин-3-ил)этил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 347 [M+H]<sup>+</sup>.

f. Получение *трет*-бутил((5*H*-бензо[2,3][1,4]диоксетино[5,6-*c*]пиридин-5-ил)метил)карбамата



[327] К раствору *трет*-бутил(2-гидрокси-2-(4-(2-гидроксифенокси)пиридин-3-ил)этил)карбамата (2,35 г, 6,78 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли трифенилфосфин (2,13 г, 8,13 ммоль) и N[(этоксикарбонил)имино]этоксиформаимид (1,41 г, 8,13 ммоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 10 минут и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением *трет*-бутил((1*H*-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-*c*]пиридин-11-ил)метил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 329 [M+H]<sup>+</sup>

g. Разделение с применением хиральной колонки *трет*-бутил((1*H*-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-*c*]пиридин-11-ил)метил)карбамата



[328] Рацемический *трет*-бутил((1*H*-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-*c*]пиридин-11-ил)метил)карбамат очищали посредством хиральной колонки с применением следующего.

Прибор: SFC-80 (Thar, Waters), Колонка: AD 20 \* 250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/MeOH (0,2% метанола в аммиаке)=70/30

Расход: 80 г/мин Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 214 нм Время цикла: 6,7 мин

Раствор образца: 650 мг, растворенные в 25 мл метанола

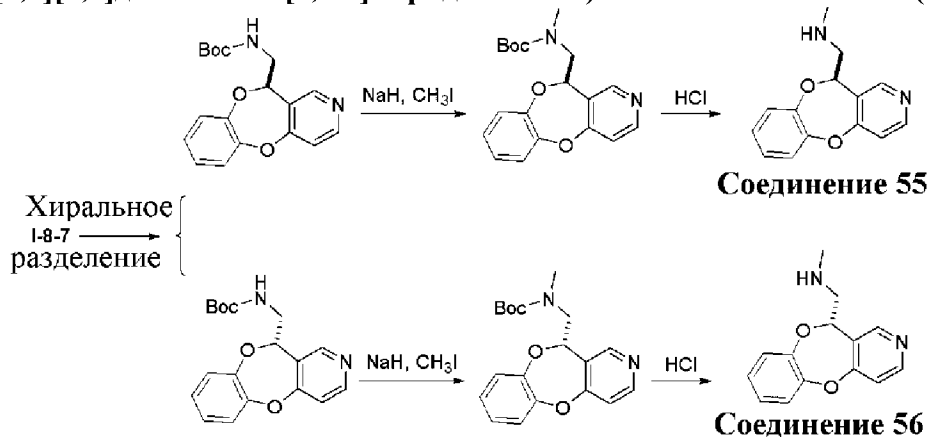
Объем введения: 0,6 мл

[329] После удаления растворителей получали элюируемый первым изомер (**I-8-7-P1**) (300 мг, время удерживания=1,63 мин) и элюируемый вторым изомер (**I-8-7-P2**) (250 мг, время удерживания=2,26 мин). MS (ESI): масса/заряд 329 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез* (*R*<sup>\*</sup>)-(11*H*-бензо[2,3][1,4]диоксетино[6,5-с]тиридин-11-ил)метанамина (*соединения 53*) и (*S*<sup>\*</sup>)-(11*H*-бензо[2,3][1,4]диоксетино[6,5-с]тиридин-11-ил)метанамина (*соединения 54*)

[330] Независимо для каждого отдельного изомера **I-8-7-P1** и **I-8-7-P2**, к раствору каждого изомера (100 мг, 304 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (3 M, 3 мл, 9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл). Водную фазу лиофилизировали на лиофилизаторе с получением **соединения 53**. MS (ESI): масса/заряд 229 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,78 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J=10,7, 6,8, 3,6 Гц, 2H), 7,36-7,18 (m, 2H), 5,76-5,56 (m, 1H), 3,97 (dd, J=13,3, 2,8 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=13,3, 10,0 Гц, 1H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=90:10; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=14,38 мин; и **соединения 54**. MS (ESI): масса/заряд 229 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,79 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,53-7,36 (m, 2H), 7,36-7,14 (m, 2H), 5,69 (dd, J=9,8, 2,6 Гц, 1H), 3,97 (dd, J=13,3, 2,5 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=13,3, 10,1 Гц, 1H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=90:10; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=17,35 мин.

[331] **Пример 36. Синтез (*R*<sup>\*</sup>)-1-(11*H*-бензо[2,3][1,4]диоксетино[6,5-с]пиридин-11-ил)-*N*-метилметанамина (*соединения 55*) и (*S*<sup>\*</sup>)-1-(11*H*-бензо[2,3][1,4]диоксетино[6,5-с]пиридин-11-ил)-*N*-метилметанамина (*соединения 56*)**



(*R*)-1-(11*H*-Бензо[2,3][1,4]диоксетино[6,5-с]тиридин-11-ил)-*N*-метилметанамин (*соединение 55*) и (*S*)-1-(11*H*-бензо[2,3][1,4]диоксетино[6,5-с]тиридин-11-ил)-*N*-метилметанамин (*соединение 56*)

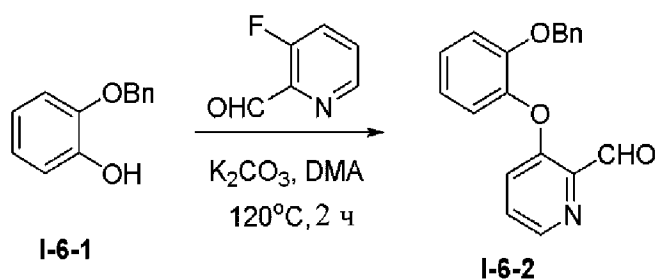
[332] Независимо для каждого соединения, **I-8-7-P1** и **I-8-7-P2**, к раствору каждого соединения (100 мг, 304 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (26,1

мг, 1,09 ммоль) и йодметан (77,6 мг, 547 мкмоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 часов и гасили с помощью ледяной воды (3 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (15×2 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением каждого *N*-метилированного промежуточного соединения. MS (ESI): масса/заряд 343[M+H]<sup>+</sup>

[333] К раствору каждого *N*-метилированного промежуточного соединения (50 мг, 146 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (3 M, 3 мл, 9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл). Водную фазу лиофилизировали на лиофилизаторе с получением **соединения 55**. MS (ESI): масса/заряд 243 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,79 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,42 (tt, J=7,0, 3,6 Гц, 2H), 7,35-7,15 (m, 2H), 5,75 (dd, J=10,0, 2,7 Гц, 1H), 4,03 (d, J=10,5 Гц, 1H), 3,92-3,74 (m, 1H), 2,92 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* \*4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=70:30; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=8,31 мин; и **соединения 56**. MS (ESI): масса/заряд 243 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,85 (d, J=33,4 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,30 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,93 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* \*4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=70:30; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=13,44 мин.

[334] **Пример 37. Синтез (S\*)-(11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 59) и (R\*)-(11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 60)**

*а. Получение 3-(2-(бензилокси)фенокси)пиколинальдегида*

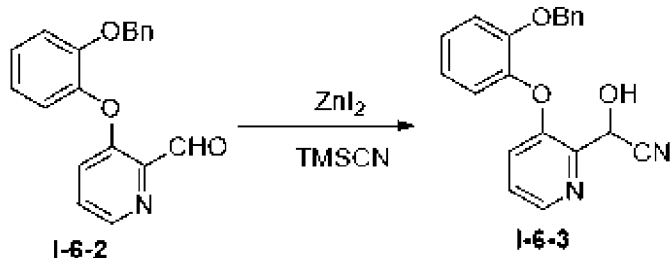


[335] К раствору 2-(бензилокси)фенола (4 г, 19,9 ммоль) в диметилацетамиде (5 мл) добавляли 3-фторпиколинальдегид (2,48 г, 19,9 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 г, 39,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до приблизительно 120°C и перемешивали при данной температуре в течение приблизительно 2 часов. Добавляли воду (40 мл) и этилацетат (100 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным NaCl (30 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,



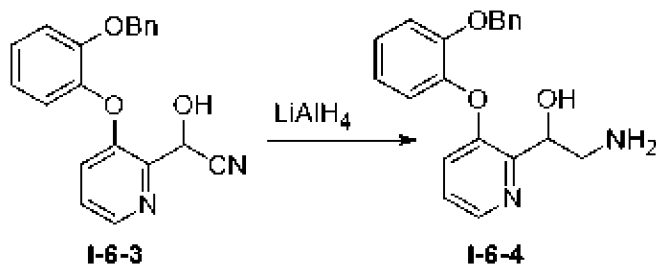
фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (60%) и этилацетата (40%) с получением 3-(2-(бензилокси)феноксипиколинальдегида. MS (ESI): масса/заряд 306 [M+H]<sup>+</sup>.

*b. Получение 2-(3-(2-(бензилокси)феноксипиридин-2-ил)-2-гидроксиацетонитрила*



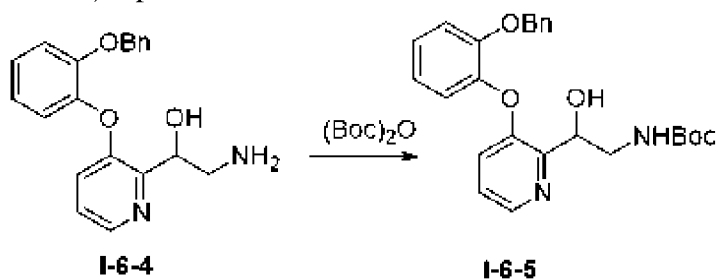
[336] К раствору 3-(2-(бензилокси)феноксипиколинальдегида (5,3 г, 17,3 ммоль) в метилхлориде (40 мл) добавляли триметилсиланкарбонитрил (3,43 г, 34,6 ммоль) и йодцинка (552 мг, 1,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 2-(3-(2-(бензилокси)феноксипиридин-2-ил)-2-гидроксиацетонитрила. MS (ESI): масса/заряд 333 [M+H]<sup>+</sup>.

*c. Получение 2-амино-1-(3-(2-(бензилокси)феноксипиридин-2-ил)этан-1-ола*



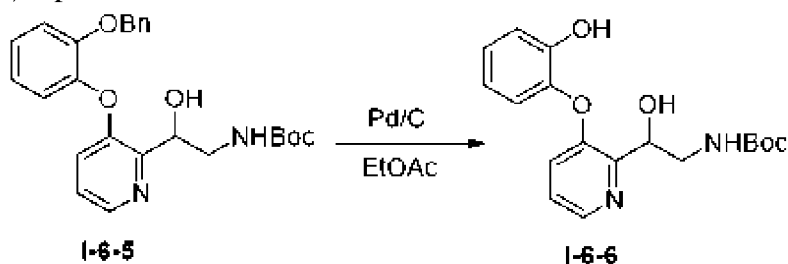
[337] К раствору 2-(3-(2-(бензилокси)феноксипиридин-2-ил)-2-гидроксиацетонитрила (4,7 г, 14,1 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (1,07 г, 28,2 ммоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа и гасили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (1,0 г). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение 20 минут и фильтровали. Фильтрат высушивали и концентрировали с получением 2-амино-1-(3-(2-(бензилокси)феноксипиридин-2-ил)этан-1-ола. MS (ESI): масса/заряд 337 [M+H]<sup>+</sup>.

*d. Получение трет-бутил(2-(3-(2-(бензилокси)феноксипиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата*



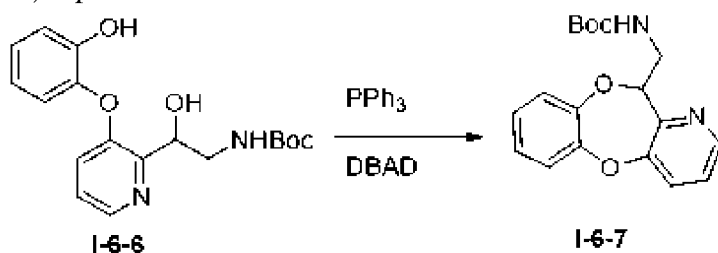
[338] К раствору 2-амино-1-(3-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-2-ил)этан-1-ола (4,5 г, 13,3 ммоль) в метилхлориде (50 мл) и раствору  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,90 г, 13,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (100 мл) в реакционный сосуд и смесь экстрагировали с помощью этилацетата ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением *трет*-бутил(2-(3-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 437  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*e.* Получение *трет*-бутил(2-гидрокси-2-(2-(2-гидроксифенокси)пиридин-3-ил)этил)карбамата



[339] К раствору *трет*-бутил(2-(3-(2-(бензилокси)фенокси)пиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата (3,9 г, 8,93 ммоль) в этилацетате (30 мл) добавляли Pd/C (500 мг, 10%). Смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил(2-гидрокси-2-(2-(2-гидроксифенокси)пиридин-3-ил)этил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

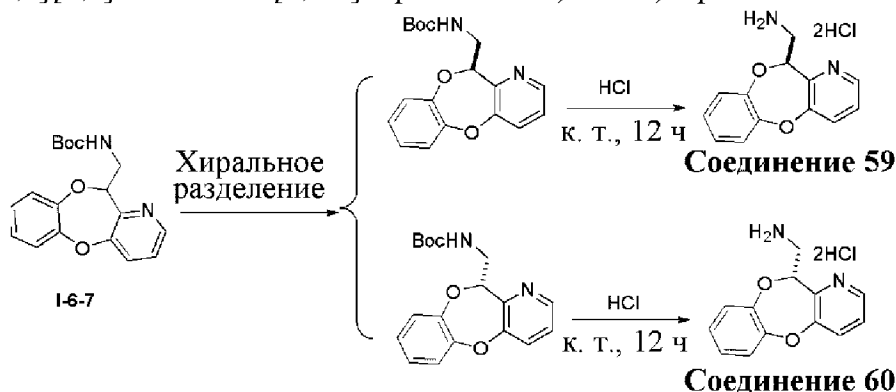
*f.* Получение *трет*-бутил((11H-бензо[2,3][1,4]диоксетино[6,5-b]пиридин-11-ил)метил)карбамата



[340] К раствору *трет*-бутил(2-гидрокси-2-(2-(2-гидроксифенокси)пиридин-3-ил)этил)карбамата (2000 мг, 5,77 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли трифенилфосфин (1,81 г, 6,92 ммоль) и *N*-{[(*трет*-бутоксикарбонил)имино]}(*трет*-бутоксикарбонил)формамид (1,59 г, 6,92 ммоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 10 минут и концентрировали в вакууме, остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением *трет*-бутил((11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)метил)карбамата. MS (ESI): масса/заряд

329 [M+H]<sup>+</sup>.

g. Разделение с применением хиральной колонки трет-бутил((1H-бензо[2,3][1,4]диоксетино[6,5-b]пиридин-11-ил)метил)карбамата



[341] Рацемический трет-бутил((1H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)метил)карбамат очищали посредством разделения с применением хиральной колонки с применением следующего.

Прибор: SFC-150 (Waters) Колонка: OX 20 \* 250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/MeOH (0,2% метанола в аммиаке)=65/35

Расход: 120 г/мин Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 214 нм Время цикла: 2,4 мин,

Раствор образца: 600 мг, растворенные в 60 мл метанола

Объем введения: 2 мл

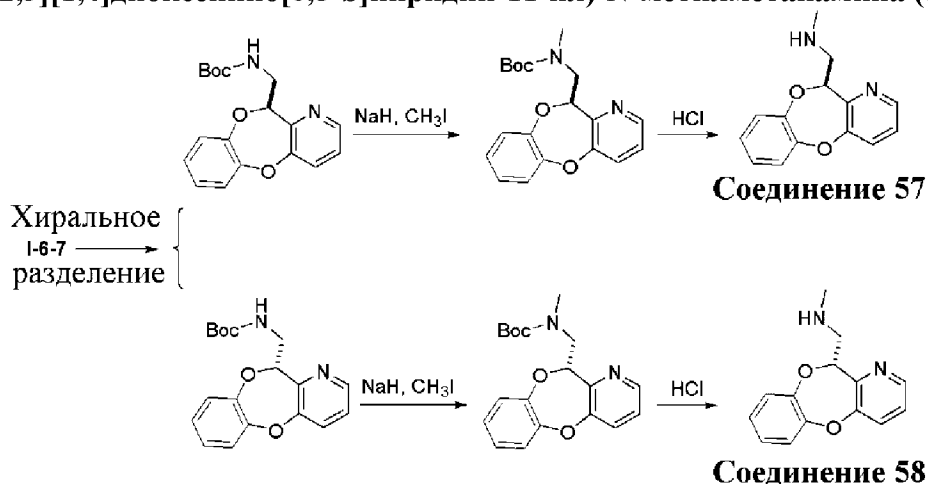
[342] После удаления растворителей получали элюируемый первым изомер (**I-6-7-P1**) (290 мг, время удерживания=1,49 мин) и элюируемый вторым изомер (**I-6-7-P2**) (290 мг, время удерживания=1,92 мин). MS (ESI): масса/заряд 329 [M+H]<sup>+</sup>

Синтез (*R*\*)-(1H-бензо[2,3][1,4]диоксетино[6,5-b]пиридин-11-ил)метанамина (**соединения 59**) и (*S*\*)-(1H-бензо[2,3][1,4]диоксетино[6,5-b]пиридин-11-ил)метанамина (**соединения 60**)

[343] Независимо для каждого отдельного изомера **I-6-7-P1** и **I-6-7-P2**, к раствору каждого изомера (100 мг, 304 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (3 M, 3 мл, 9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл). Водную фазу лиофилизировали на лиофилизаторе с получением **соединения 59**. MS (ESI): масса/заряд 229 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,37 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,2, 4,5 Гц, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,18 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,15-6,95 (m, 2H), 5,96-5,65 (m, 1H), 3,82 (qd, J=13,6, 5,5 Гц, 2H). Хиральная аналитическая колонка: AY-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=90:10; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=12,51 мин; и **соединения 60**. MS (ESI): масса/заряд 229 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,18 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,15-6,98 (m, 2H),

5,80 (d,  $J=3,9$  Гц, 1H), 4,01-3,65 (m, 2H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA)=90:10; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=18,73 мин.

[344] **Пример 38. Синтез (*S*\*)-1-(11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)-*N*-метилметанамина (соединения 57) и (*R*\*)-1-(11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)-*N*-метилметанамина (соединения 58)**



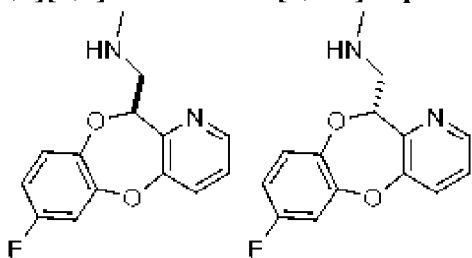
*Синтез* (*R*\*)-1-(11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)-*N*-метилметанамина (соединения 57) и (*S*\*)-1-(11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)-*N*-метилметанамина (соединения 58)

[345] Независимо для каждого отдельного изомера **I-6-7-P1** и **I-6-7-P2**, к раствору каждого (120 мг, 365 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (103 мг, 730 мкмоль) и метилиодид (103 мг, 730 мкмоль) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 3 часов и гасили с помощью ледяной воды (3 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (15 мл x 2 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением *N*-метилированного промежуточного соединения. MS (ESI): масса/заряд 343[M+H]<sup>+</sup>

[346] К раствору каждого *N*-метилированного промежуточного соединения (120 мг, 350 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (5 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл). Водную фазу лиофилизировали на лиофилизаторе с получением **соединения 57**. MS (ESI): масса/заряд 243 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (pd,  $J=7,5, 3,5$  Гц, 2H), 5,89 (d,  $J=4,1$  Гц, 1H), 3,91 (t,  $J=9,8$  Гц, 2H), 2,91 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=70:30; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=8,96 мин; и **соединения 58**. MS (ESI): масса/заряд 243 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400

МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,37 (dd, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=8,3, 4,7 Гц, 1H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,18 (ddd, J=7,2, 4,5, 2,9 Гц, 1H), 7,14-6,95 (m, 2H), 5,86 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,92 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=70:30; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=15,65 мин.

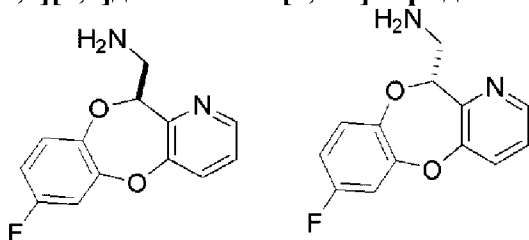
[347] **Пример 39.** Синтез (*S*\*)-1-(7-фтор-11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 61) и (*R*\*)-1-(7-фтор-11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 62)



**Соединение 61**      **Соединение 62**

[348] Соединения 61 и 62 получают аналогично общей схеме синтеза 3.

[349] **Пример 40.** Синтез (*S*\*)-(7-фтор-11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 63) и (*R*\*)-(7-фтор-11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 64)

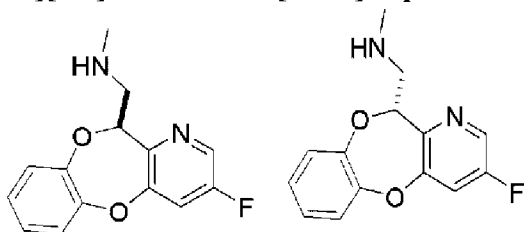


**Соединение 63**

**Соединение 64**

[350] Соединения 63 и 64 получают аналогично общей схеме синтеза 3.

[351] **Пример 41.** Синтез (*S*\*)-1-(3-фтор-11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 65) и (*R*\*)-1-(3-фтор-11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 66)

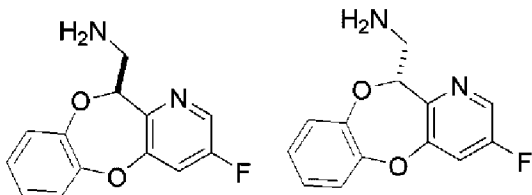


**Соединение 65**

**Соединение 66**

[352] Соединения 65 и 66 получают аналогично общей схеме синтеза 3.

[353] **Пример 42.** Синтез (*S*\*)-(3-фтор-11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 67) и (*R*\*)-(3-фтор-11H-бензо[2,3][1,4]диоксепино[6,5-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 68)

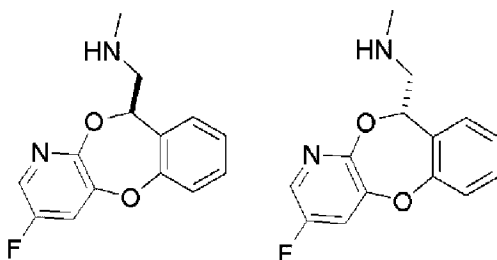


Соединение 67

Соединение 68

[354] Соединения 67 и 68 получают аналогично общей схеме синтеза 3.

[355] Пример 43. (R\*)-1-(3-Фтор-10H-бензо[5,6][1,4]диоксепино[2,3-*b*]пиридин-10-ил)-N-метилметанамин (соединение 69) и (S\*)-1-(3-фтор-10H-бензо[5,6][1,4]диоксепино[2,3-*b*]пиридин-10-ил)-N-метилметанамин (соединение 70)

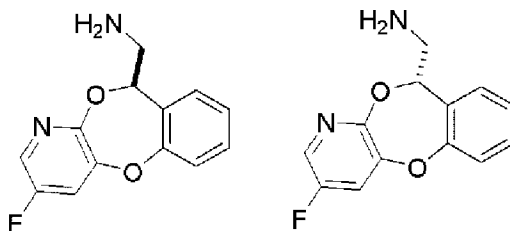


Соединение 69

Соединение 70

[356] Соединения 69 и 70 получают аналогично общей схеме синтеза 4.

[357] Пример 44. (R\*)-(3-Фтор-10H-бензо[5,6][1,4]диоксепино[2,3-*b*]пиридин-10-ил)метанамин (соединение 71) и (S\*)-(3-фтор-10H-бензо[5,6][1,4]диоксепино[2,3-*b*]пиридин-10-ил)метанамин (соединение 72)

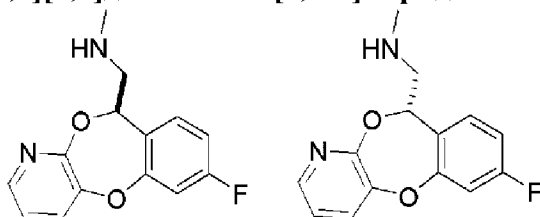


Соединение 71

Соединение 72

[358] Соединения 71 и 72 получают аналогично общей схеме синтеза 4.

[359] Пример 45. (R\*)-1-(7-Фтор-10H-бензо[5,6][1,4]диоксепино[2,3-*b*]пиридин-10-ил)-N-метилметанамин (соединение 73) и (S\*)-1-(7-фтор-10H-бензо[5,6][1,4]диоксепино[2,3-*b*]пиридин-10-ил)-N-метилметанамин (соединение 74)

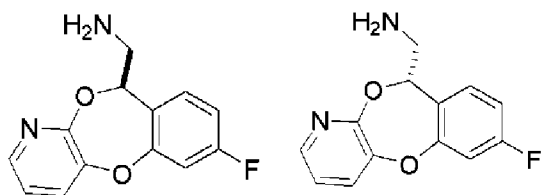


Соединение 73

Соединение 74

[360] Соединения 73 и 74 получают аналогично общей схеме синтеза 3.

[361] **Пример 46.** (**R\***)-(7-Фтор-10Н-бензо[5,6][1,4]диоксепино[2,3-**b**]пиридин-10-ил)метанами́н (соединение 75) и (**S\***)-(7-фтор-10Н-бензо[5,6][1,4]диоксепино[2,3-**b**]пиридин-10-ил)метанами́н (соединение 76)



Соединение 75

Соединение 76

[362] Соединения 75 и 76 получают аналогично общей схеме синтеза 3.

[363] **Пример 47.** (6,11-Дигидродибензо[**b**, **e**]оксепин-6-ил)метанами́н (соединение 77), (**R\***)-(6,11-дигидродибензо[**b**, **e**]оксепин-6-ил)метанами́н (соединение 78) и (**S\***)-(6,11-дигидродибензо[**b**, **e**]оксепин-6-ил)метанами́н (соединение 79)

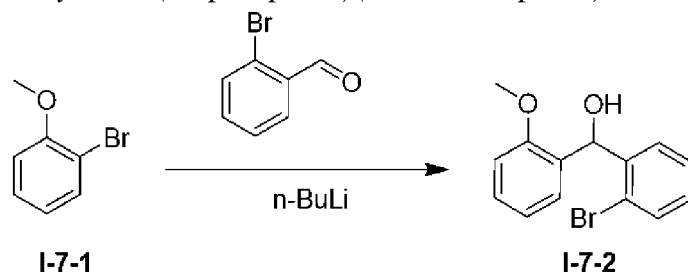


Соединение 77

Соединение 78

Соединение 79

*Получение (2-бромфенил)(2-метоксифенил)метанола*

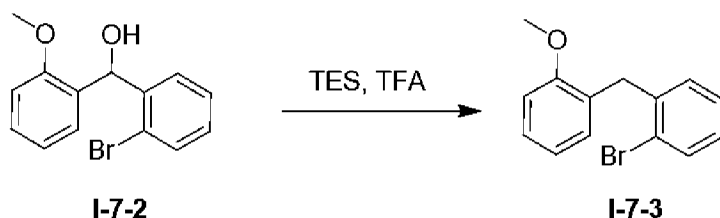


I-7-1

I-7-2

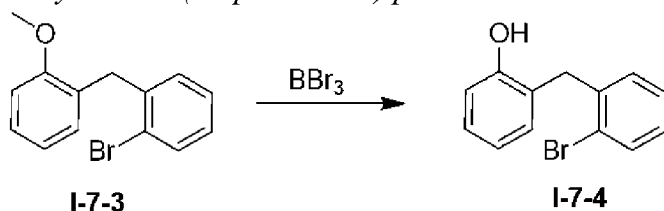
[364] К раствору 1-бром-2-метоксибензола (9,33 г, 49,88 ммоль) в тетрагидрофуране (130 мл) добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М в тетрагидрофуране, 25 мл, 62,5 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ , после перемешивания при данной температуре в течение 1 ч добавляли 2-бромбензальдегид (12 г, 64,84 ммоль) и смесь перемешивали при данной температуре в течение 3 ч. После завершения добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл  $\times$  3), высушивали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (90%) и этилацетата (10%) с получением требуемого соединения. MS (ESI): *масса/заряд* = 275, 277[M-OH]<sup>+</sup>.

*Получение 1-бром-2-(2-метоксибензил)бензола*



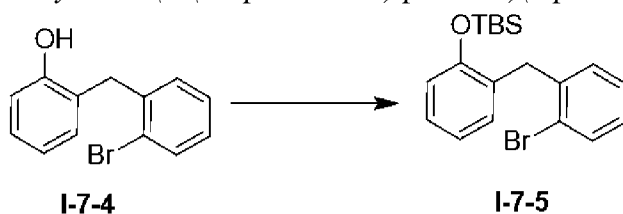
[365] К раствору (2-бромфенил)(2-метоксифенил)метанола (7,9 г, 26,95 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли триэтилсилан (TES) (18,67 г, 161,7 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (9,22 г, 80,85 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения смесь промывали с помощью воды (30 мл × 3), высушивали и концентрировали. Неочищенное вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI): *масса/заряд* = 277, 279[M+H]<sup>+</sup>.

*Получение 2-(2-бромбензил)фенола*



[366] К раствору 1-бром-2-(2-метоксибензил)бензола (7 г, 25,26 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли трибромборан (18,98 г, 75,78 ммоль) при -20°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения добавляли воду в реакционную смесь и смесь промывали раствором бикарбоната натрия (100 мл × 2). Органическую фазу промывали с помощью солевого раствора, высушивали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением требуемого соединения. MS (ESI): *масса/заряд* = 263, 265[M+H]<sup>+</sup>.

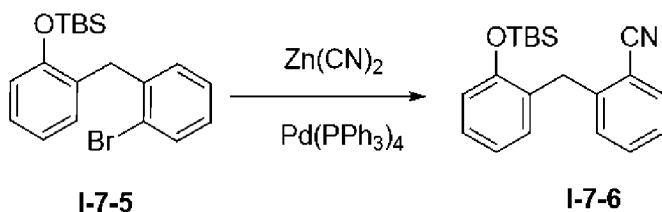
*Получение (2-(2-бромбензил)фенокси)(трет-бутил)диметилсилана*



[367] К раствору 2-(2-бромбензил)фенола (2,89 г, 10,98 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (1,99 г, 13,27 ммоль) и 1Н-имидазол (1,53 г, 22,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. После завершения смесь промывали с помощью воды (30 мл × 3), высушивали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с помощью петролейного эфира с получением **I-7-5**.

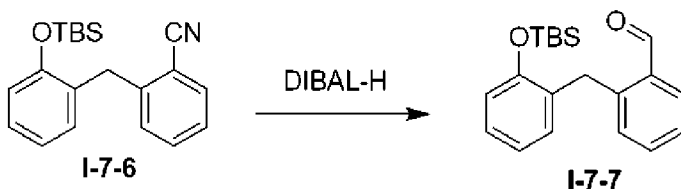
*Получение 2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)бензил)бензонитрила*





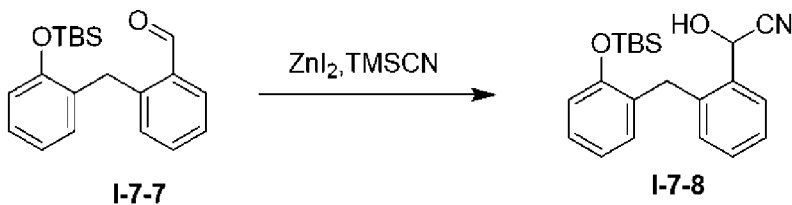
[368] К раствору 2-(2-бромбензил)фенокси(трет-бутил)диметилсилана (3,69 г, 9,78 ммоль) в N, N-диметилформамиде (15 мл) добавляли дицианоцинк (2,3 г, 19,56 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,13 г, 0,98 ммоль). Смесь нагревали до 130°C в атмосфере азота в течение ночи. После завершения добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 2), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с помощью петролейного эфира с получением требуемого соединения. MS (ESI): *масса/заряд* = 324[M+H]<sup>+</sup>.

*Получение 2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)бензил)бензальдегида*



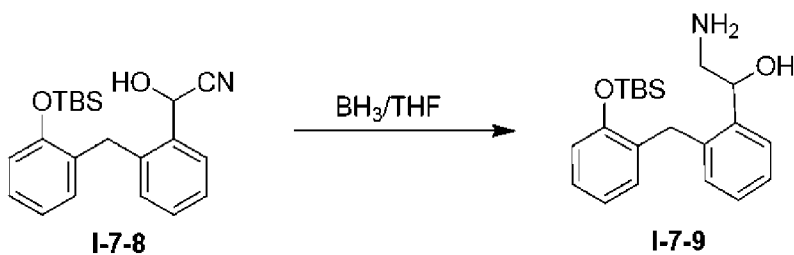
[369] К раствору 2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)бензил)бензонитрила (1,7 г, 5,26 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (1 М в растворе THF 10,5 мл, 10,5 ммоль) при -20°C. Затем смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. После завершения добавляли 2,4 мл воды к смеси и смесь фильтровали. Фильтрат высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с помощью петролейного эфира с получением требуемого соединения. MS (ESI): *масса/заряд* = 327[M+H]<sup>+</sup>.

*Получение 2-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)бензил)фенил)-2-гидроксиацетонитрила*



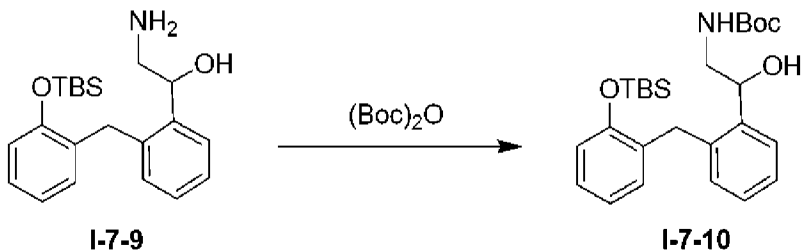
[370] К раствору 2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)бензил)бензальдегида (1,38 г, 4,23 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли триметилсиланкарбонитрил (0,84 г, 8,46 ммоль) и йодид цинка (0,27 г, 0,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенное вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI): *масса/заряд* = 376[M+Na]<sup>+</sup>.

*Получение 2-амино-1-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)бензил)фенил)этанола*



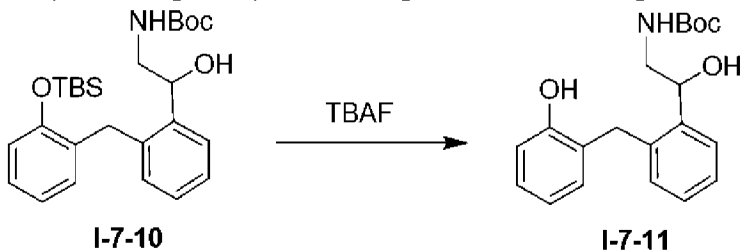
[371] К раствору 2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензил)фенил)-2-гидроксиацетонитрила (1,48 г, 4,19 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли боран/тетрагидрофуран (1 М) (13 мл, 13 ммоль). Смесь нагревали до 40°C в течение 2 ч. После завершения добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3), высушивали и концентрировали. Неочищенное вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI): *масса/заряд* = 358[M+H]<sup>+</sup>.

*Получение трет-бутил-2-(2-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)бензил)фенил)-2-гидроксиэтилкарбамата*



[372] К раствору 2-амино-1-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензил)фенил)этанола в дихлорметане (40 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,37 г, 6,3 ммоль) и триэтиламин (1,7 г, 16,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения смесь промывали с помощью воды (40 мл × 2), высушивали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (75%) и этилацетата (25%) с получением **I-7-10**. MS (ESI): *масса/заряд* = 480[M+Na]<sup>+</sup>.

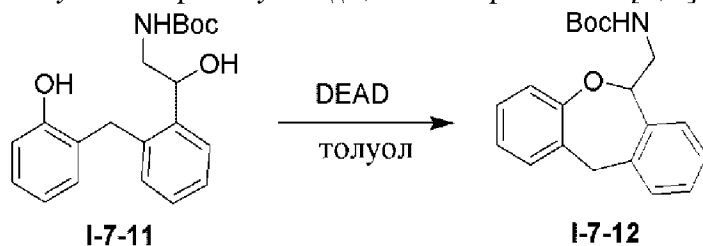
*Получение трет-бутил-2-гидрокси-2-(2-(2-(2-гидроксибензил)фенил)этилкарбамата*



[373] К раствору трет-бутил(2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензил)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (560 мг, 1,22 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (ТВАФ) (0,64 г, 2,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. После завершения смесь промывали с помощью воды (20 мл × 2), высушивали и концентрировали. Остаток очищали посредством

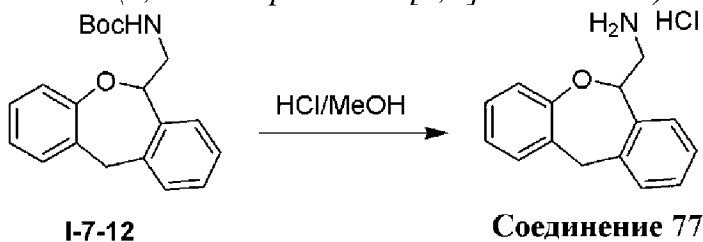
колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (75%) и этилацетата (25%) с получением требуемого соединения.

*Получение трет-бутил((6,11-дигидродибензо[б, е]оксетин-6-ил)метил)карбамата*



[374] В смесь трет-бутил(2-гидрокси-2-(2-(2-гидроксибензил)фенил)этил)карбамата (414 мг, 1,19 ммоль) и трифенилфосфана (623,6 мг, 2,38 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли диэтилазодикарбоксилат (414 мг, 2,38 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения смесь промывали с помощью воды (20 мл × 2), высушивали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением требуемого соединения. MS (ESI): *масса/заряд* = 226 [M-100+H]<sup>+</sup>, 270[M-55]<sup>+</sup>.

*Синтез (6,11-дигидродибензо[б, е]оксетин-6-ил)метанамина (соединения 77)*

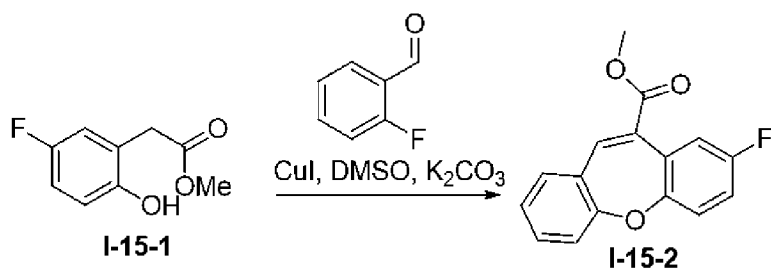


[375] Раствор трет-бутил((6,11-дигидродибензо[б, е]оксепин-6-ил)метил)карбамата (0,202 г, 0,61 ммоль) в хлороводород/метанол (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли и твердое вещество высушивали путем лиофилизации с получением соли HCl соединения 77. MS (ESI): *масса/заряд* = 226[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (свободное основание, 400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28~7,12 (m, 6 H), 7,03~6,94(m, 2 H), 5,36~5,34(dd, *J*<sub>1</sub>=3,6 Гц, *J*<sub>2</sub>=8 Гц, 1H), 4,29~4,25(d, *J*=14,4 Гц, 1H), 4,12~4,09(d, *J*=14,4 Гц, 1H), 3,42~3,30(m, 2 H), 1,80 (brs, 2 H).

[376] Хиральное хроматографическое разделение соединения 77 обеспечивает соединения 78 и 79.

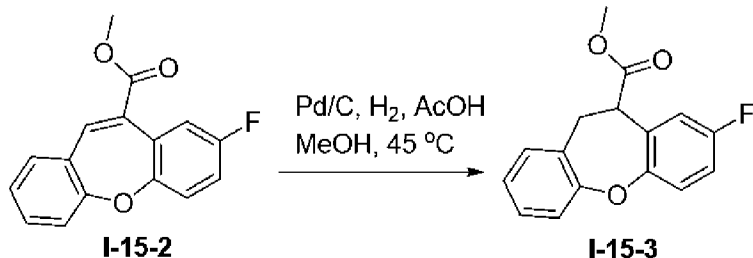
[377] **Пример 50. Синтез (R\*)-(8-фтор-10,11-дигидродибензо[б, ф]оксепин-10-ил)метанамина (соединения 92) и (S\*)-(8-фтор-10,11-дигидродибензо[б, ф]оксепин-10-ил)метанамина (соединения 93)**

*а. Получение метил-8-фтордибензо[б, ф]оксетин-10-карбоксилата*



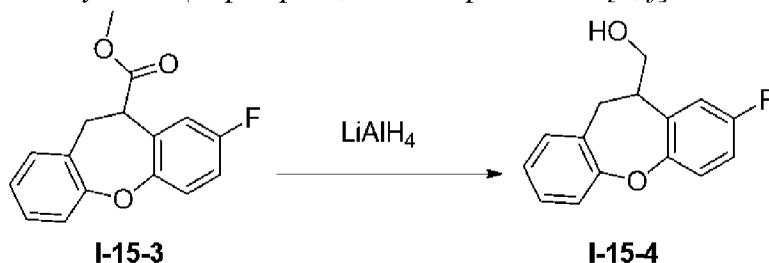
[378] К раствору метил-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетата (10,8 г, 58,6 ммоль) в DMSO (150 мл) добавляли 2-фторбензальдегид (10,9 г, 87,9 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (16,1 г, 117 ммоль) и йодид меди(I) (2,22 г, 11,7 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до  $110^\circ\text{C}$  при перемешивании в течение 3 ч. После завершения смесь гасили с помощью 500 мл воды, экстрагировали с помощью этилацетата (300 мл  $\times$  2), высушивали и выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением метил-8-фтордибензо[b, f]оксепин-10-карбоксилата (1,8 г, выход: 9,5%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 271  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*b. Получение метил-8-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-карбоксилата*



[379] К раствору метил-8-фтордибензо[b, f]оксепин-10-карбоксилата (1,8 г, 6,67 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли Pd/C (влажность 10%) (360 мг) и AcOH (4 мл). Смесь перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в атмосфере водорода в течение ночи. После завершения смесь фильтровали через диатомовую землю и фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением метил-8-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-карбоксилата (1,5 г, выход: 72,8%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 273  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

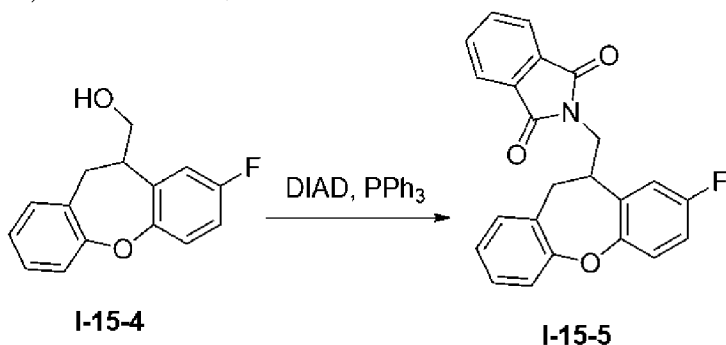
*c. Получение (8-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанола*



[380] К раствору метил-8-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-карбоксилата (1,5 г, 5,51 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (251 мг, 6,61 ммоль) порциями на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. После завершения смесь осторожно гасили с помощью 1,5 г воды, фильтровали и фильтрат высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением

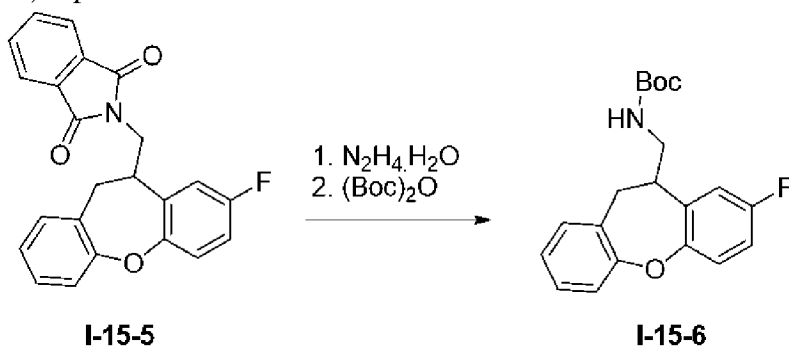
остатка, который очищали посредством хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (85%) и этилацетата (15%) с получением (6-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанола (1,2 г, выход: 89,4%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 227 [M-OH]<sup>+</sup>.

*d. Получение 2-((8-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона*



[381] К раствору (6-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанола (1,2 г, 4,91 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли трифенилфосфан (2,58 г, 9,84 моль), диизопропил-(Е)-диазен-1,2-дикарбоксилат (1,99 г, 9,84 моль) и изоиндолин-1,3-дионат (1,08 г, 7,37 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. После завершения смесь гасили с помощью 100 мл воды, экстрагировали с помощью этилацетата (60 мл × 2), высушивали и выпаривали *in vacuo* до сухого состояния. Неочищенное вещество применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) *масса/заряд*: 374 [M+H]<sup>+</sup>.

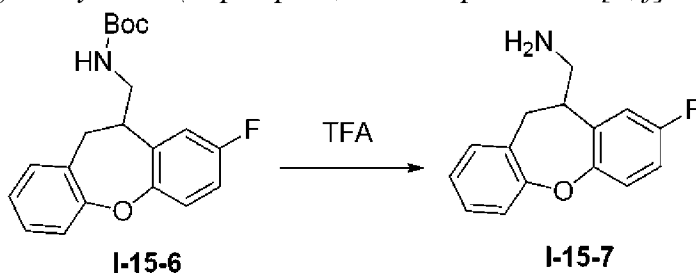
*e. Получение трет-бутил((8-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метил)карбамата*



[382] К раствору 2-((8-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (неочищенный, 4,91 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (85%, водн., 866 мг, 14,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали при данной температуре в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляли в 100 мл дихлорметана, промывали с помощью воды (50 мл × 2), затем экстрагировали с помощью 1 н. водн. HCl (40 мл × 2). Повышали основность водной фазы с помощью 2 н. водн. NaOH до достижения pH ~ 12, экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл × 2), высушивали и выпаривали *in vacuo*

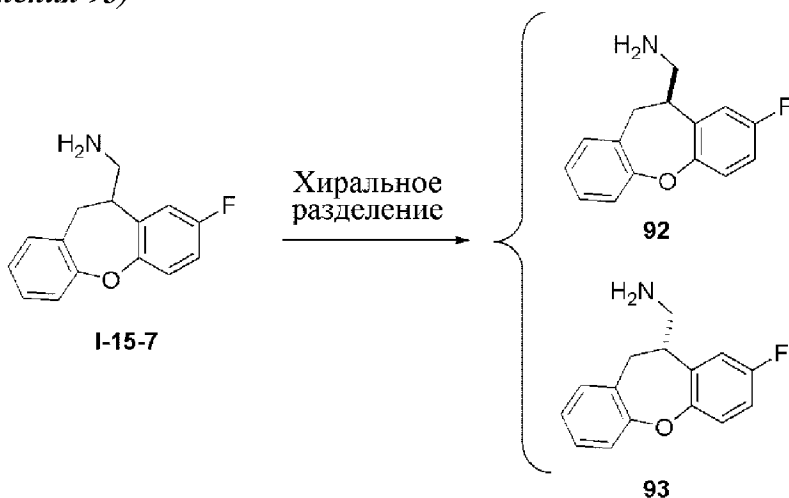
до сухого состояния. К раствору полученной смеси в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (992 мг, 9,82 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,61 г, 7,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения смесь промывали водой (30 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (90%) и этилацетата (10%) с получением трет-бутил((8-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)метил)карбамата (660 мг, выход: 39,2%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M-99]<sup>+</sup>.

*f. Получение (8-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)метанамина*



[383] К раствору трет-бутил((8-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)метил)карбамата (660 мг, 1,92 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли TFA (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения смесь выпаривали *in vacuo* до сухого состояния и повышали основность остатка с помощью 2 н. водн. NaOH до достижения pH ~ 12, экстрагировали с помощью дихлорметана (30 мл × 3), высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением (8-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)метанамина. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез (R\*)-(8-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)метанамина (соединения 92) и (S\*)-(8-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)метанамина (соединения 93)*



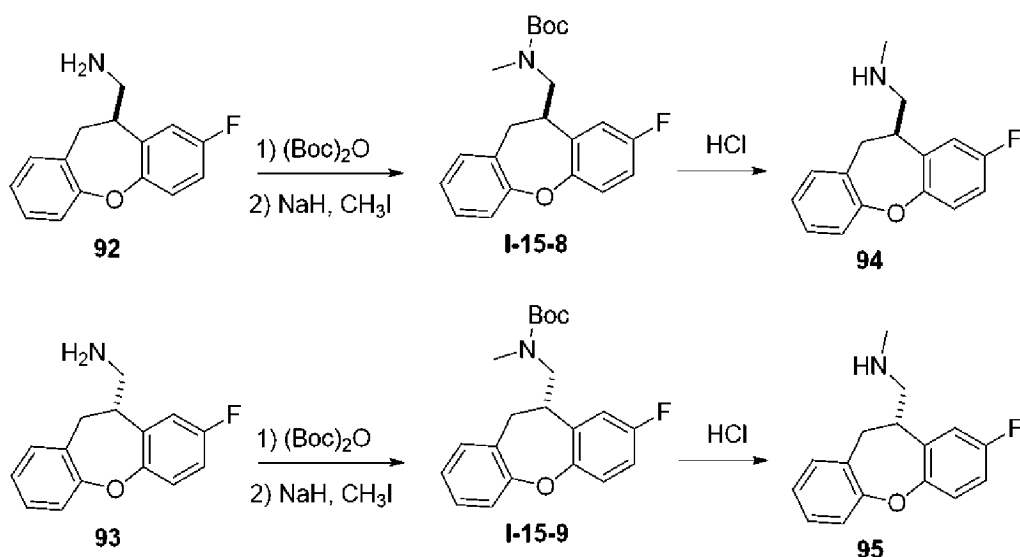
[384] Смесь очищали посредством хирального разделения с применением прибора:

SFC-150 (Waters), колонки: AD 20 \* 250 мм, 10 мкм (Daicel), температуры колонки: 35°C, подвижной фазы: CO<sub>2</sub>/(МЕОН/АСN (0,2% метанола в аммиаке)=9:1)=75/25, расхода: 120 г/мин, противодавления: 100 бар, длины волны обнаружения: 214 нм, времени цикла: 3,4 мин, образца раствора: 400 мг, растворенных в 19 мл метанола и дихлорметана, и объема введения: 1,5 мл; с получением соединения **92** в форме свободного основания (170 мг, время удерживания=1,360 мин) и соединения **93** в форме свободного основания (150 мг, время удерживания=1,732 мин).

[385] К раствору соединения **92** в форме свободного основания, указанного выше, (80 мг, 0,33 ммоль) в этилацетате (1 мл) добавляли хлорид водорода в этилацетате (0,2 мл, 3 моль/л, 0,6 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 15 мин. После завершения смесь выпаривали *in vacuo* до сухого состояния и остаток гасили с помощью избытка воды, промывали с помощью этилацетата (10 мл × 2) и затем водную фазу лиофилизировали с получением соединения **92** в виде соли HCl. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28-7,19 (m, 4H), 7,13-7,05 (m, 3H), 3,45-3,43(m, 1H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H). Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: AD 20% В1; совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; время прогона: 6,0 минуты; расход: 3,0 мл/мин; противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, температура колонки: 40°C, время удерживания: 1,360 мин.

[386] К раствору соединения **93** в форме свободного основания, указанного выше (70 мг, 0,29 ммоль), в этилацетате (1 мл) добавляли хлорид водорода в этилацетате (0,2 мл, 3 моль/л, 0,6 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 15 мин. После завершения смесь выпаривали *in vacuo* до сухого состояния и остаток гасили с помощью избытка воды, промывали с помощью этилацетата (10 мл × 2) и затем лиофилизировали с получением соединения **93** в виде соли HCl. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28-7,19 (m, 4H), 7,13-7,05 (m, 3H), 3,45-3,43(m, 1H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H). Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: AD 20% В1; совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; время прогона: 6,0 минуты; расход: 3,0 мл/мин; противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм; температура колонки: 40°C, время удерживания: 1,732 мин.

[387] **Пример 51. Синтез (R\*)-(8-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 94) и (S\*)-(8-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 95)**



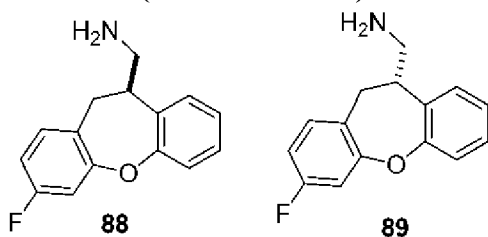
*Синтез*  $(R^*)$ -(8-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)-*N*-метилметанамина (соединения **94**) и  $(S^*)$ -(8-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксетин-10-ил)-*N*-метилметанамина (соединения **95**)

[388] К раствору соединения **92** (форма свободного основания, 80 мг, 0,33 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (144 мг, 660 мкмоль) и триэтиламин (83,0 мг, 822 мкмоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения смесь выпаривали *in vacuo* до сухого состояния и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (90%) и этилацетата (10%) с получением ВОС-защищенного промежуточного соединения. К нему добавляли *N,N*-диметилформамид (3 мл) и к полученному раствору добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (13 мг, 320 мкмоль) при 0°C. После перемешивания в течение 15 мин добавляли йодметан (34 мг, 240 мкмоль). Смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. После завершения смесь гасили с помощью 50 мл воды, экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл  $\times$  2), высушивали и выпаривали *in vacuo* до сухого состояния. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (90%) и этилацетата (10%) с получением соединения **I-15-8** (24 мг, выход: 42,0%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 380  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . К раствору соединения **I-15-8** (24 мг, 0,067 ммоль) в этилацетате (1 мл) добавляли хлорид водорода в этилацетате (2 мл, 3 моль/л, 6 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. После завершения смесь выпаривали *in vacuo* до сухого состояния. Остаток растирали с этилацетатом (3 мл) и лиофилизировали с получением соединения **94**. MS (ESI) *масса/заряд*: 258  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,29-7,03 (m, 7H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,18 (dd,  $J=16,2, 5,8$  Гц, 1H), 2,72 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: AD 20% В1; совместный растворитель: метанол [0,2%  $\text{NH}_3$  (7 М в метаноле)]; время прогона: 3,0 минуты; расход: 3,0 мл/мин; противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, температура колонки: 40°C, время удерживания: 0,970 мин.



[389] К раствору соединения **93** (форма свободного основания, 80 мг, 0,33 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (144 мг, 660 мкмоль) и триэтиламин (83,0 мг, 822 мкмоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения смесь выпаривали *in vacuo* до сухого состояния и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (90%) и этилацетата (10%) с получением ВОС-защищенного промежуточного соединения. К нему добавляли *N, N*-диметилформамид (5 мл) и к полученному раствору добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (23 мг, 580 мкмоль) при 0°C. После перемешивания в течение 15 мин добавляли йодметан (62 мг, 435 мкмоль). Смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. После завершения смесь гасили с помощью 50 мл воды, экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 2), высушивали и выпаривали *in vacuo* до сухого состояния. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (90%) и этилацетата (10%) с получением соединения **I-15-9** (88 мг, выход: 85,0%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 380 [M+Na]<sup>+</sup>. К раствору соединения **I-15-9** (88 мг, 0,25 ммоль) в этилацетате (1 мл) добавляли хлорид водорода в этилацетате (2 мл, 3 моль/л, 6 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. После завершения смесь выпаривали *in vacuo* до сухого состояния. Остаток растирали с этилацетатом (6 мл) и лиофилизировали с получением соединения **95**. MS (ESI) *масса/заряд*: 258 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,29-7,03 (m, 7H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,18 (dd, *J*=16,2, 5,8 Гц, 1H), 2,72 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: AD 20% В1; совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; время прогона: 3,0 минуты; расход: 3,0 мл/мин; противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, температура колонки: 40°C, время удерживания: 1,032 мин.

[390] **Пример 52. Синтез (R\*)-(3-фтор-10,11-дигидродибензо[*b, f*]оксепин-10-ил)метанамина (соединения **88**) и (S\*)-(3-фтор-10,11-дигидродибензо[*b, f*]оксепин-10-ил)метанамина (соединения **89**)**



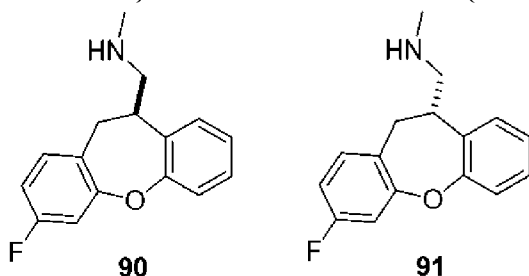
[391] Соединение **88** и соединение **89** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 50.

[392] Соединение **88**. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35-7,31 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 6,96 (dd, *J*=9,6, 24 Гц, 1H), 6,85 (td, *J*=8,4, 2,8 Гц, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,27 (dd, *J*=12,8, 7,2 Гц, 1H), 3,14 (dd, *J*=16, 6,4 Гц, 1H). Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: AD 20% В1; совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)] температура:

40°C; расход: 3,0 мл/мин. время удерживания: 1,855 мин.

[393] Соединение **89**. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36-7,31 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 6,96 (dd, *J*=9,6, 24 Гц, 1H), 6,85 (td, *J*=8,4, 2,8 Гц, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,27 (dd, *J*=12,8, 7,2 Гц, 1H), 3,14 (dd, *J*=16, 6,4 Гц, 1H). Хиральная аналитическая колонка: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: AD 20% В1; совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)] температура: 40°C; расход: 3,0 мл/мин. время удерживания: 1,380 мин.

[394] **Пример 53. Синтез (R\*)-(3-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения **90**) и (S\*)-(3-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения **91**)**

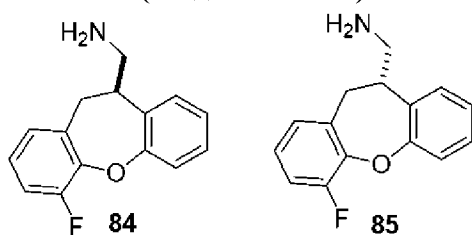


[395] Соединение **90** и соединение **91** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 51.

[396] Соединение **90**. MS (ESI) *масса/заряд*: 258[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,37-7,33 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,99 (dd, *J*=9,6, 2,8 Гц, 1H), 6,87 (td, *J*=8,4, 2,8 Гц, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,20 (dd, *J*=16,4, 6,0 Гц, 1H), 2,72 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=95:5; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. время удерживания: 4,825 мин.

[397] Соединение **91**. MS (ESI) *масса/заряд*: 258[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,37-7,33 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,99 (dd, *J*=9,6, 2,8 Гц, 1H), 6,87 (td, *J*=8,4, 2,8 Гц, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,20 (dd, *J*=16,4, 6,0 Гц, 1H), 2,72 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=95:5; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. время удерживания: 5,898 мин.

[398] **Пример 54. Синтез (R\*)-(4-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)метанамина (соединения **84**) и (S\*)-(4-фтор-10,11-дигидродибензо[*b*, *f*]оксепин-10-ил)метанамина (соединения **85**)**



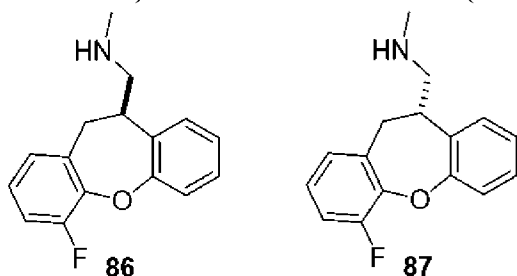
[399] Соединение **84** и соединение **85** получали с применением процедуры,

аналогичной описанной в примере 50.

[400] Соединение **84**. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35-7,28 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 3H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,47-3,32 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм; совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; способ регистрации данных: OJ 10% B1; расход: 3,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=1,455 мин.

[401] Соединение **85**. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36-7,32 (m, 2H), 7,28-7,20(m, 2H), 7,10-7,04(m, 3H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,47-3,32 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм; совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; способ регистрации данных: OJ 10% B1; расход: 3,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время удерживания=1,883 мин.

[402] **Пример 55. Синтез (R\*)-(4-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 86) и (S\*)-(4-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 87)**

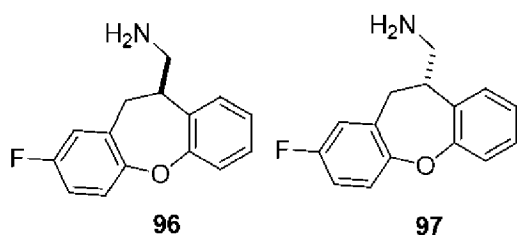


[403] Соединение **86** и соединение **87** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 51.

[404] Соединение **86**. MS (ESI) *масса/заряд*: 258 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39-7,35 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 3H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,24 (dd, *J*=16,4, 6,4 Гц, 2H), 2,736 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AY-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=95:5; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; объем введения: 0,8 мкл; флакон: 48; время удерживания=5,325 мин.

[405] Соединение **87**. MS (ESI) *масса/заряд*: 258 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39-7,35 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 3H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,24 (dd, *J*=16,4, 6,4 Гц, 2H), 2,736 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AY-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=95:5; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; объем введения: 0,8 мкл; флакон: 49; время удерживания=6,078 мин.

[406] **Пример 56. Синтез (R\*)-(2-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанамина (соединения 96) и (S\*)-(2-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанамина (соединения 97)**

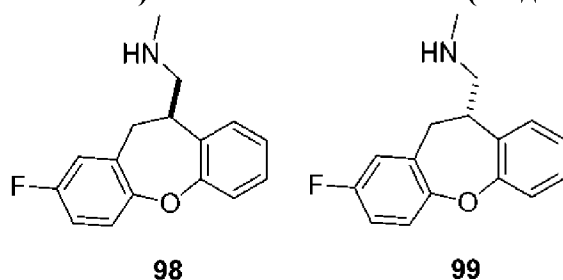


[407] Соединение **96** и соединение **97** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 50.

[408] Соединение **96**. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35-7,30 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,03-6,96 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,13 (dd, *J*=16,1, 6,4 Гц, 1H). Название хиральной аналитической колонки: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: AD 20% В1; совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; объем введения: 5,00 мкл; время прогона: 3,0 минуты; расход: 3,0 мл/мин; противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм; температура колонки: 40°C, время удерживания: 1,457 мин.

[409] Соединение **97**. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35-7,30 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,03-6,96 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,13 (dd, *J*=16,1, 6,4 Гц, 1H). Название хиральной аналитической колонки: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: AD 20% В1; совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; объем введения: 5,00 мкл; время прогона: 3,0 минуты; расход: 3,0 мл/мин; противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм; температура колонки: 40°C, время удерживания: 1,800 мин.

[410] **Пример 57. Синтез (R\*)-(2-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 98) и (S\*)-(2-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 99)**



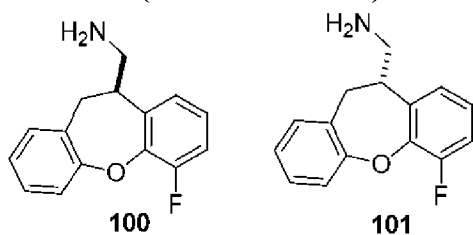
[411] Соединение **98** и соединение **99** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 51.

[412] Соединение **98**. MS (ESI) *масса/заряд*: 258 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ 7,36-7,33 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,02-6,96 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,57-3,52 (dd, *J*=3,0, 12,5 Гц, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,21-3,16 (dd, *J*=6,0, 16,5 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=95:5; длина волны: 275 нм; расход: 1 мл/мин; температура: 40°C; прибор: SHIMADZU; время удерживания=6,09 мин.

[413] Соединение **99**. MS (ESI) *масса/заряд*: 258 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц)

$\delta$  7,36-7,33(m, 2 H), 7,27-7,20(m, 3 H), 7,02-6,96(m, 2 H), 3,64-3,60(m, 1 H), 3,57-3,52(dd,  $J$  =3,0, 12,5 Гц, 1 H), 3,42-3,37(m, 2 H), 3,21-3,16(dd,  $J$  =6,0, 16,5 Гц, 1 H), 2,74(s, 3 H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=95:5; длина волны: 275 нм; расход: 1 мл/мин; температура: 40°C; прибор: SHIMADZU; время удерживания=5,58 мин.

[414] **Пример 58. Синтез (R\*)-(6-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанамина (соединения 100) и (S\*)-(6-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанамина (соединения 101)**

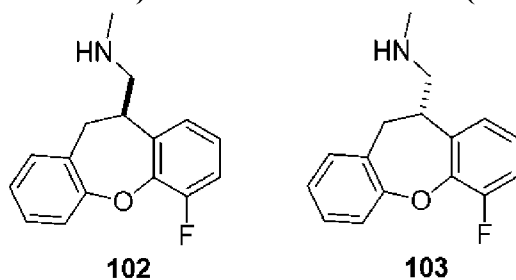


[415] Соединение **100** и соединение **101** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 50.

[416] Соединение **100**. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,27-7,24 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 4H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,18 (dd,  $J$ =16,0, 6,5 Гц, 1H). Хиральная аналитическая колонка для хирального анализа: AD-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=95:5; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; длина волны: 270 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=11,513 мин.

[417] Соединение **101**. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,27-7,24 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 4H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,18 (dd,  $J$ =16,0, 6,5 Гц, 1H). Хиральная аналитическая колонка: AD-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=95:5; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; длина волны: 270 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=14,803 мин.

[418] **Пример 59. Синтез (R\*)-(6-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 102) и (S\*)-(6-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 103)**



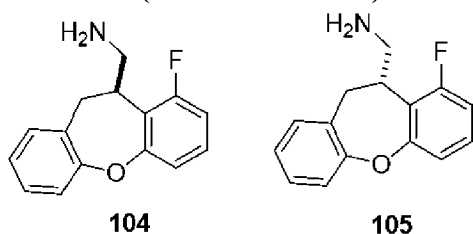
[419] Соединение **102** и соединение **103** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 51.

[420] Соединение **102**. MS (ESI) *масса/заряд*: 258[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц)

$\delta$  7,29-7,24(m, 3 H), 7,20-7,12(m, 4 H), 3,71-3,67(m, 1 H), 3,56(dd,  $J=8,0, 12,5$  Гц, 1 H), 3,45-3,37(m, 2 H), 3,22(dd,  $J=6,0, 16,5$  Гц, 1 H), 2,74(s, 3 H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=90:10; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; длина волны: 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=5,292 мин.

[421] Соединение **103**. MS (ESI) *масса/заряд*: 258[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц)  $\delta$  7,29-7,24(m, 3 H), 7,20-7,12(m, 4 H), 3,71-3,67(m, 1 H), 3,56(dd,  $J=8,0, 12,5$  Гц, 1 H), 3,45-3,37(m, 2 H), 3,22(dd,  $J=6,0, 16,5$  Гц, 1 H), 2,74(s, 3 H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=90:10; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; длина волны: 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=4,612 мин.

[422] **Пример 60. Синтез (R\*)-(9-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанамина (соединения 104) и (S\*)-(9-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)метанамина (соединения 105)**

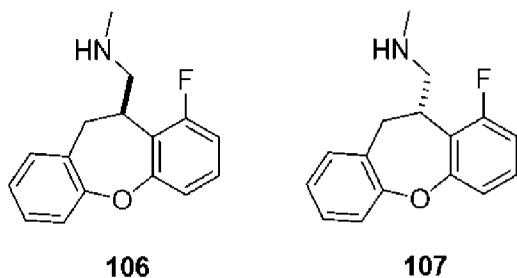


[423] Соединение **104** и соединение **105** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 50.

[424] Соединение **104**. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,36-7,29 (m, 3H), 7,24-7,11(m, 3H), 7,00-6,96 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,52 (dd,  $J=15,0, 4,0$  Гц, 1H), 3,22-3,08 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70:30; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания: 5,86 мин.

[425] Соединение **105**. MS (ESI) *масса/заряд*: 244 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,36-7,29 (m, 3H), 7,24-7,11(m, 3H), 7,00-6,96 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,52 (dd,  $J=15,0, 4,0$  Гц, 1H), 3,22-3,08 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70:30; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания: 4,326 мин.

[426] **Пример 61. Синтез (R\*)-(9-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 106) и (S\*)-(9-фтор-10,11-дигидродибензо[b, f]оксепин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 107)**



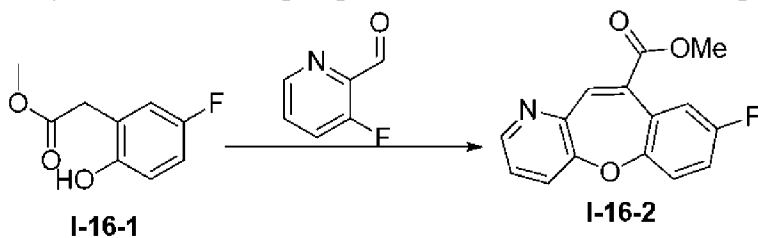
[427] Соединение **106** и соединение **107** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 51.

[428] Соединение **106**. MS (ESI) *масса/заряд*: 258 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ 7,37-7,28(m, 3 H), 7,24-7,22(m, 1 H), 7,18-7,12(m, 2 H), 7,02-6,98(m, 1 H), 3,93-3,91(m, 1 H), 3,50(dd, *J*=3,5, 15,5 Гц, 1 H), 3,26-3,22(m, 3 H), 2,72(s, 3 H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=90:10; длина волны: 214 нм и 254 нм; расход: 1 мл/мин; температура: 40°C; прибор: SHIMADZU; время удерживания=4,394 мин.

[429] Соединение **107**. MS (ESI) *масса/заряд*: 258 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ 7,37-7,28(m, 3 H), 7,24-7,22(m, 1 H), 7,18-7,12(m, 2 H), 7,02-6,98(m, 1 H), 3,93-3,91(m, 1 H), 3,50(dd, *J*=3,5, 15,5 Гц, 1 H), 3,26-3,22(m, 3 H), 2,72(s, 3 H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=90:10; длина волны: 214 нм и 254 нм; расход: 1 мл/мин; температура: 40°C; прибор: SHIMADZU; время удерживания=5,027 мин.

[430] **Пример 62. Синтез (R\*)-(8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 163) и (S\*)-(8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 164)**

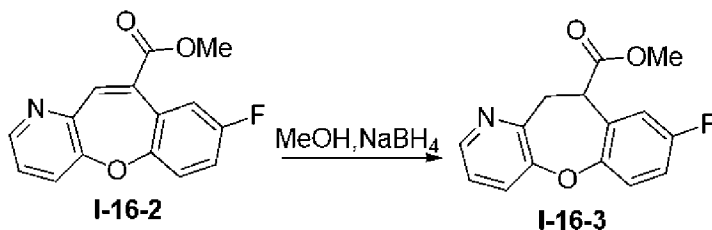
*Получение метил-8-фторбензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-карбоксилата*



[431] К раствору метил-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетата (2,3 г, 11,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (25 мл) добавляли 3-фторпиридин-2-карбальдегид (1,79 г, 14,1 ммоль) и карбонат цезия (7,68 г, 23,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Добавляли воду (100 мл) в реакционный сосуд и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 100 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (2 × 100 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с изократическим элюированием петролейного эфира (75%) и этилацетата (25%) с получением метил-8-фторбензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-карбоксилата (1,16 г, выход 36,4%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI)

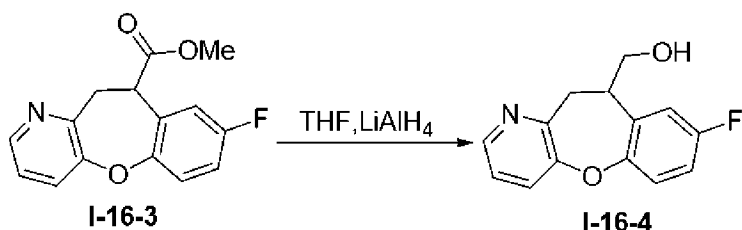
масса/заряд: 272,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение метил-8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-карбоксилата



[432] К раствору метил-8-фторбензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-карбоксилата (1,238 г, 4,54 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли борогидрид натрия (1,71 г, 45,3 ммоль), реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли 1 М водный хлорид водорода (50 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу промывали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (0%) и этилацетата (100%) с получением метил-8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-карбоксилата (740 мг, 3,01 ммоль) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 274,0 [M+H]<sup>+</sup>.

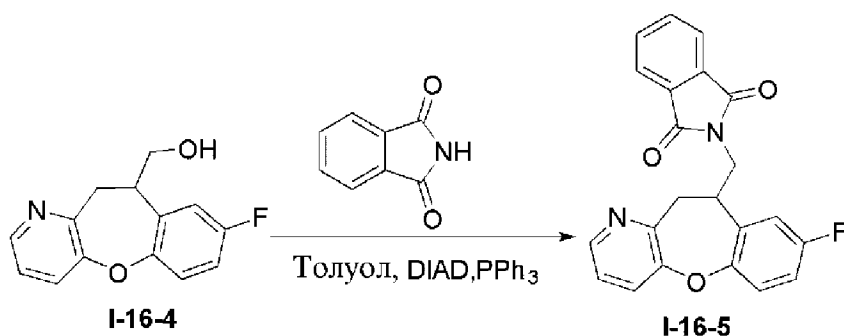
Получение (8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанола



[433] К раствору метил-8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-карбоксилата (401 мг, 1,46 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли алюмотетрагидрид лития (110 мг, 2,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Медленно добавляли воду (0,66 мл) в реакционный сосуд для гашения реакции. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с изократическим элюированием петролейного эфира (85%) и этилацетата (15%) с получением (8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанола (341 мг, выход: 95,2%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 246,1 [M+H]<sup>+</sup>.

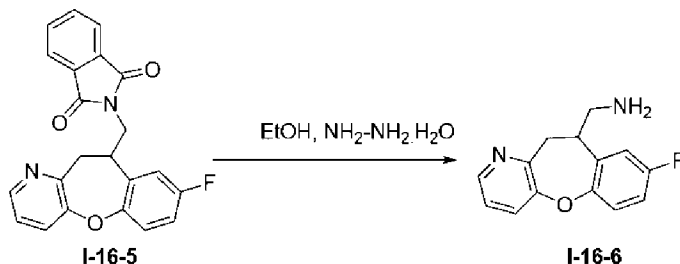
Получение 2-((8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона





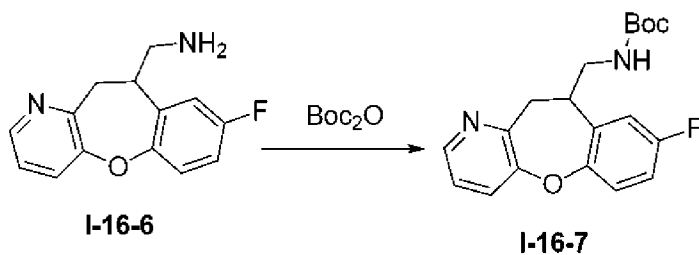
[434] К раствору (8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанола (971 мг, 3,95 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2,38 г, 11,8 ммоль), изоиндолин-1,3-дион (871 мг, 5,92 ммоль) и трифенилфосфан (108 мг, 414 мкмоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (20 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу промывали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение (8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина



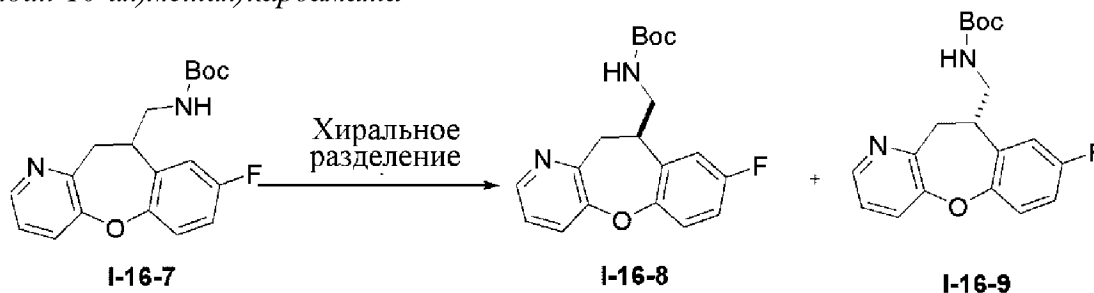
[435] К раствору 2-((8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (неочищенного) в этаноле (20 мл) добавляли гидрат гидразина (2 мл), реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали этилацетатом (3 × 5 мл) и водой (2 × 5 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина. MS (ESI): масса/заряд= 245,1[M+H]<sup>+</sup>.

Получение *трет-бутил*((8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата



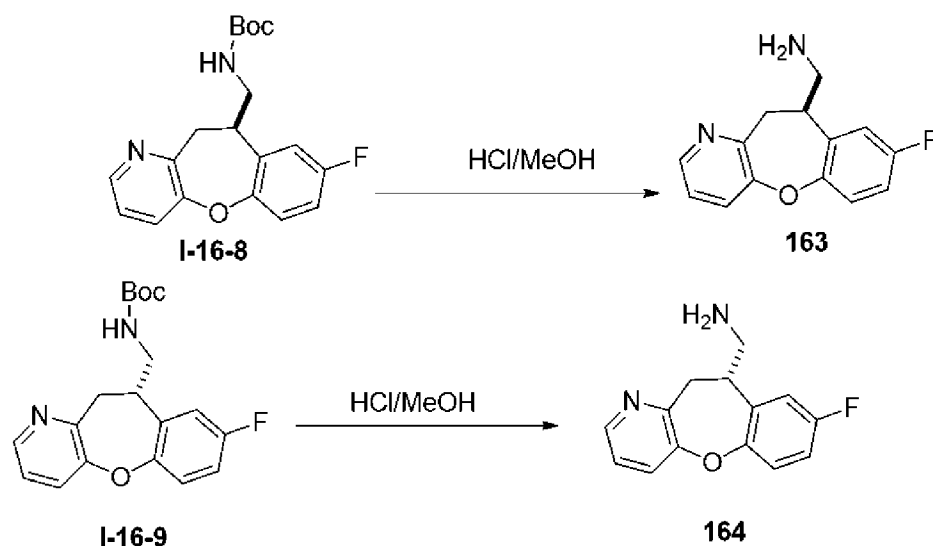
[436] К раствору (8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина (1,1 г, 4,50 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид натрия (359 мг, 9,00 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,47 г, 6,75 ммоль). Полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу промывали дихлорметаном (3 × 10 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с изократическим элюированием петролейного эфира (45%) и этилацетата (55%) с получением трет-бутил((8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата (1,46 г, выход: 94%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 345,1. [M+H]<sup>+</sup>.

*Хиральное разделение трет-бутил((8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата*



[437] К раствору трет-бутил((8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата (695 мг) применяли хиральное разделение с применением прибора: SFC-150 (Waters), колонки: AD 20 \* 250 мм, 10 мкм (Daicel), температуры колонки: 35°C, подвижной фазы: CO<sub>2</sub>/МЕОН (0,2% метанола в аммиаке)=85/15, расхода: 100 г/мин, противодавления: 100 бар, длины волны обнаружения: 214 нм, времени цикла: 3,5 мин, образца раствора: 695 мг, растворенных в 70 мл метанола, объема введения: 2 мл, с получением **I-16-8** (288 мг, время удерживания: 2,16 мин) и **I-16-9** (180 мг, время удерживания: 2,51 мин).

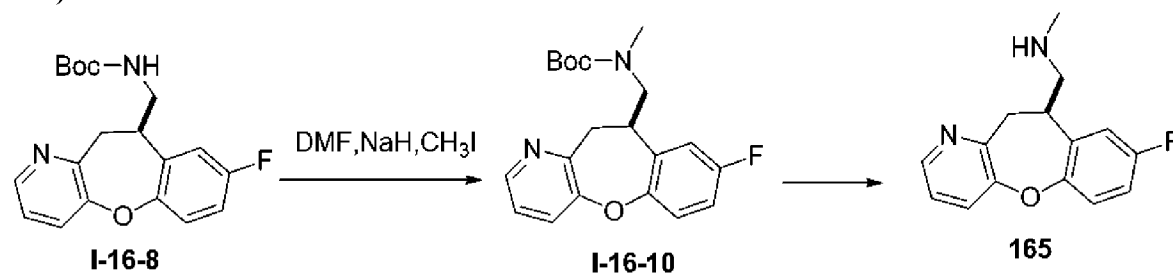
*Синтез (R\*)-(8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 163) и (S\*)-(8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 164)*

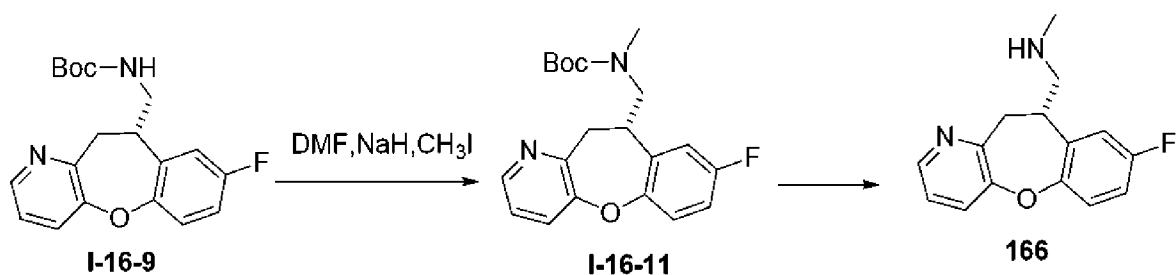


[438] К раствору **I-16-8** (157 мг, 438 мкмоль) в метаноле (3 мл) добавляли 3 М HCl/метанол (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После концентрирования получали соединение **163**. MS (ESI) *масса/заряд*: 245,1 <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,47 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=5,5, 8,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=5,0, 8,5 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=3,0, 8,5 Гц, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,65-3,51 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IE (4,6 \* 250 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=90:10, расход: 1 мл/мин, температура: 40°C, время удерживания: 18,501 мин.

[439] К раствору **I-16-9** (46 мг, 129 мкмоль) в метаноле (3 мл) добавляли 3 М хлороводород/метанол (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Концентрировали с получением соединения **164**. MS (ESI): *масса/заряд*=245,1 <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,46 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=5,0, 7,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=5,0, 8,5 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=3,0, 8,5 Гц, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,64-3,54 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IE (4,6 \* 250 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=90:10, расход: 1 мл/мин, температура: 40°C, время удерживания: 20,970 мин.

[440] **Пример 63. Синтез (R\*)-(8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 165) и (S\*)-(8-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 166)**



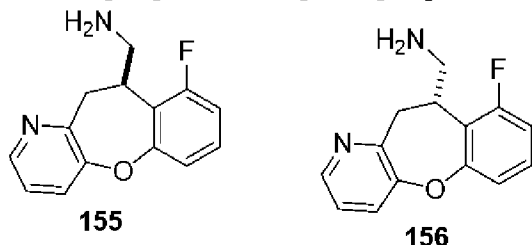


[441] К раствору **I-16-8** (213 мг, 612 мкмоль) в диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 163 мг, 4,10 ммоль) и йодметан (207 мг, 1,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный хлорид аммония (20 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу промывали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором ( $2 \times 10$  мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали посредством флеш-хроматографии с изократическим элюированием дихлорметана (90%) и метанола (10%) с получением **I-16-10** (157 мг, выход: 71,6%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 359,1 [M+H]<sup>+</sup>. К раствору **I-16-10** (157 мг, 438 мкмоль) в метаноле (3 мл) добавляли 3 М HCl/метанол (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Концентрировали с получением соединения **165**. MS (ESI): *масса/заряд*=259,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,50 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,47 (dd, J=4,5, 8,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,5 Гц, 1H), 3,94-3,79 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 3H), 2,78 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IG (4,6 \* 250 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=80:20, расход: 1,0 мл/мин, температура: 40°C, время удерживания: 9,777 мин.

[442] К раствору **I-16-9** (143 мг, 400 мкмоль) в диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 107 мг, 2,68 ммоль) и йодметан (136 мг, 960 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный хлорид аммония (20 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу промывали этилацетатом ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором ( $2 \times 10$  мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали посредством колоночной хроматографии с изократическим элюированием дихлорметана (90%) и метанола (10%) с получением **I-16-11** (92,6 мг, 258 мкмоль, выход: 64,7%) в виде желтого масла. MS (ESI): *масса/заряд*=359,1 [M+H]<sup>+</sup>. К раствору **I-16-11** (95 мг, 256 мкмоль) в метаноле (3 мл) добавляли 3 М HCl/метанол (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Концентрировали с получением соединения **166**. MS (ESI) *масса/заряд*: 259,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,61 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,46 (dd, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 3H), 2,78 (s, 3H). Хиральная

аналитическая колонка: IG (4,6 \* 250 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=80:20, расход: 1,0 мл/мин, температура: 40°C, время удерживания: 10,722 мин.

[443] **Пример 64. Синтез (R\*)-(9-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 155) и (S\*)-(9-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 156)**

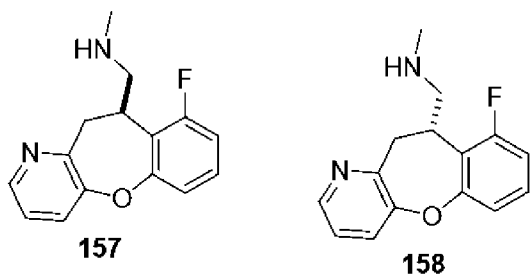


[444] Соединение **155** и соединение **156** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 62.

[445] Соединение **155**. MS (ESI) *масса/заряд*: 245 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,66(d, J=5,6 Гц, 1 H), 8,50(d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,01-7,98(m, 1 H), 7,50-7,45(m, 1 H), 7,31(d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,21(t, J=8,8 Гц, 1 H), 4,17-4,14(m, 1 H), 3,82(m, 2 H), 3,52(m, 2 H). Хиральная аналитическая колонка: ОХ-Н (4,6 \* 100 мм, 5 мкм); совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; значения % совместного растворителя: 20%; расход: 4,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; давление на входе (бар): 146; время удерживания=2,14 мин.

[446] Соединение **156**. MS (ESI) *масса/заряд*: 245 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,66(d, J=5,6 Гц, 1 H), 8,50(d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,01-7,98(m, 1 H), 7,50-7,45(m, 1 H), 7,31(d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,21(t, J=8,8 Гц, 1 H), 4,17-4,14(m, 1 H), 3,82(m, 2 H), 3,52(m, 2 H). Хиральная аналитическая колонка: ОХ-Н (4,6 \* 100 мм, 5 мкм); совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; значения % совместного растворителя: 20%; расход: 4,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; давление на входе (бар): 146; время удерживания=2,65 мин.

[447] **Пример 65. Синтез (R\*)-(9-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 157) и (S\*)-(9-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 158)**



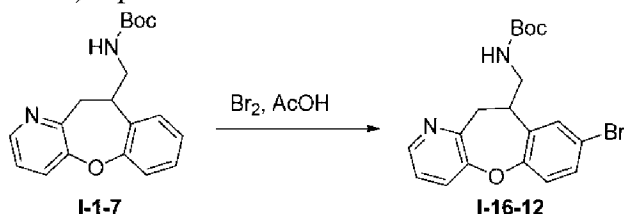
[448] Соединение **157** и соединение **158** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 63.

[449] Соединение **157**. MS (ESI) *масса/заряд*: 259 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,69(d, J=5,2 Гц, 1 H), 8,57(d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,06-8,03(m, 1 H), 7,51-7,46(m, 1 H), 7,32(d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,23(t, J=8,8 Гц, 1 H), 4,26(s, 1 H), 3,94-3,79(m, 2 H), 3,67-3,55(m, 2 H), 2,75(s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IG 4,6 \* 100 мм, 5 мкм; совместный растворитель: этанол [1% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; способ регистрации данных: 25% В2; расход: 3,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время прогона: 6,0 минуты; противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм; время удерживания=1,93 мин.

[450] Соединение **158**. MS (ESI) *масса/заряд*: 259 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,69(d, J=5,2 Гц, 1 H), 8,57(d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,06-8,03(m, 1 H), 7,51-7,46(m, 1 H), 7,32(d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,23(t, J=8,8 Гц, 1 H), 4,26(s, 1 H), 3,94-3,79(m, 2 H), 3,67-3,55(m, 2 H), 2,75(s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IG 4,6 \* 100 мм, 5 мкм; совместный растворитель: этанол [1% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; способ регистрации данных: 25% В2; расход: 3,0 мл/мин; температура колонки: 40°C; время прогона: 6,0 минуты; противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм; время удерживания=1,58 мин.

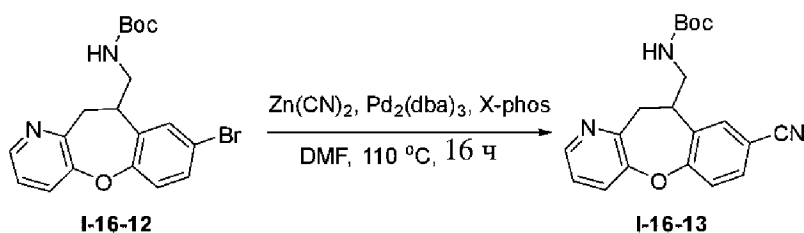
[451] **Пример 66. Синтез (R\*)-10-(аминометил)-10,11-дигидробензо[6,7]-оксепино[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (соединения 159) и (S\*)-10-(аминометил)-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (соединения 160)**

*Получение трет-бутил((8-бром-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]тиридин-10-ил)метил)карбамата*



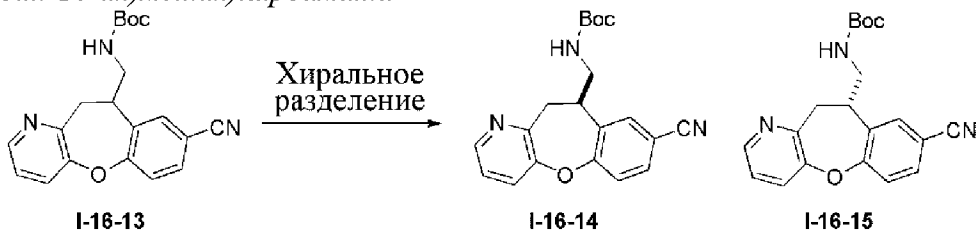
[452] К раствору трет-бутил((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метил)карбамата (800 мг, 2,45 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли бром (1,94 г, 12,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, добавляли тиосульфат натрия (нас. 50 мл) и этилацетат (50 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу промывали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (70%) и этилацетата (30%) с получением трет-бутил((8-бром-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метил)карбамата (800 мг, выход: 80%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 405 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение трет-бутил((8-циано-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]тиридин-10-ил)метил)карбамата*



[453] К раствору трет-бутил((8-бром-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата (800 мг, 1,97 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли цинкдикарбонитрил (464 мг, 3,95 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (361 мг, 395 мкмоль) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (188 мг, 790 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в атмосфере Ag и перемешивали при данной температуре в течение 16 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли насыщенный водный солевой раствор (50 мл) и этилацетат (30 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу промывали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением трет-бутил((8-циано-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата (500 мг, выход: 72%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 352 [M+H]<sup>+</sup>.

*Хиральное разделение трет-бутил((8-циано-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата*



[454] Разделяли трет-бутил((8-циано-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)-карбамат (500 мг, 1,42 ммоль) посредством хиральной HPLC при следующих условиях.

Прибор: SFC-150 (Thar, Waters)

Колонка: AD 20 \* 250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/ЭТОН (0,5% метанола в аммиаке) =100/20

Расход: 100 г/мин

Противодавление: 100 бар

Длина волны обнаружения: 214 нм

Время цикла: 2,5 мин

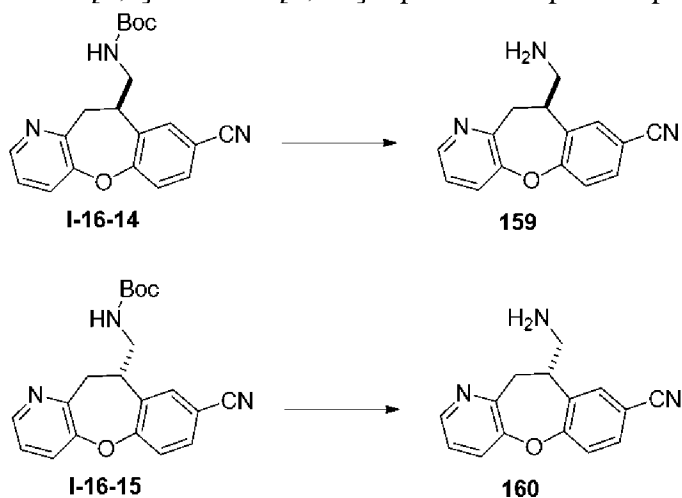
Раствор образца: 500 мг, растворенные в 32 мл метанола

Объем введения: 1,0 мл

[455] После удаления растворителей получали **I-16-14** (200 мг, время удерживания:

1,98 мин) и **I-16-15** (200 мг, время удерживания: 2,33 мин).

*Синтез (R\*)-10-(аминометил)-10,11-дигидробензо[6,7]-оксетино[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (соединения 159) и (S\*)-10-(аминометил)-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (соединения 160)*

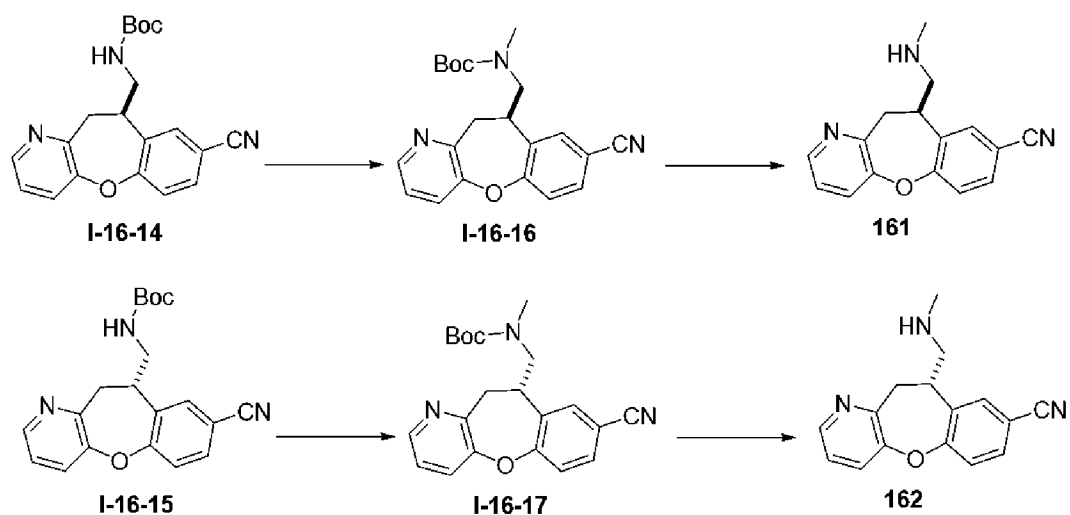


[456] Раствор **I-16-14** (80 мг, 227 мкмоль) в 3 М хлороводород/метанол (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрировали и в остаток добавляли этилацетат (3 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем фильтровали. Твердое вещество собирали с получением соединения **159**. MS (ESI) *масса/заряд*: 252 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64-8,63 (m, 1H), 8,46-8,44 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,85 (dd, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,89 (bs, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H). Хиральная аналитическая колонка: колонка: IG (4,6 \* 250 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70:30, длина волны: 254 нм, расход: 1 мл/мин, температура: 40°C; время удерживания=23,911 мин.

[457] Раствор **I-16-15** (70 мг, 199 мкмоль) в 3 М хлороводород/метанол (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния. Добавляли воду (5 мл) и смесь высушивали путем лиофилизации с получением соединения **160**. MS (ESI) *масса/заряд*: 252 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,66 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,51 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=5,5, 8,5 Гц, 1H), 7,91 (d, J=2,0, Гц, 1H), 7,86 (dd, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,92 (bs, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H). Хиральная аналитическая колонка: колонка: IG (4,6 \* 250 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70:30, длина волны: 254 нм, расход: 1 мл/мин, температура: 40°C; время удерживания=19,793 мин.

[458] **Пример 67. Синтез (R\*)-10-((метиламино)метил)-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (соединения 161) и (S\*)-10-((метиламино)метил)-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (соединения 162)**



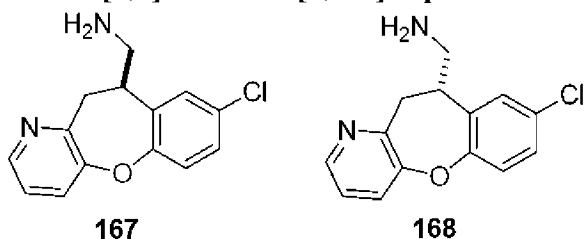


[459] К раствору **I-16-14** (80 мг, 227 мкмоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 27,1 мг, 681 мкмоль) и йодметан (96,6 мг, 681 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч, добавляли воду (15 мл) в реакционный сосуд и смесь промывали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением **I-16-16** (70,0 мг, выход: 84%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 366 [M+H]<sup>+</sup>. Раствор **I-16-16** (70 мг, 191 мкмоль) в 3 М хлороводород/метанол (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрировали и в остаток добавляли этилацетат (3 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем фильтровали. Твердое вещество растворяли в воде (10 мл) и высушивали с помощью лиофилизатора с получением соединения **161**. MS (ESI) *масса/заряд*: 266 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,44 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,86 (d, *J*=1,8, 8,2 Гц, 1H), 7,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,99 (bs, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,70-3,53 (m, 3H), 2,77 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: информация о способе: IG 25% этанол [1% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], расход: 4 мл/мин, температура: 40°C, РВ: 120 бар, время удерживания=3,14 мин.

[460] К раствору **I-16-15** (80 мг, 227 мкмоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 27,1 мг, 681 мкмоль) и йодметан (96,6 мг, 681 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч, добавляли воду (15 мл) в реакционный сосуд и смесь промывали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением **I-16-17** (70,0 мг, выход: 84%) в виде желтого масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 366 [M+H]<sup>+</sup>. Раствор **I-16-17** (70 мг, 191 мкмоль) в 3 М хлороводород/метанол (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли бикарбонат натрия (3 мл) и смесь экстрагировали с помощью

дихлорметана (3 × 3 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением соединения **162**. MS (ESI) *масса/заряд*: 266 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,6 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 8,53 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 8,01 (dd, *J*=1,0, 8,5 Гц, 1H), 7,93 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,87 (d, *J*=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,62 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,74-3,56 (m, 3H), 2,77 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: информация о способе: IG 25% этанол [1% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], расход: 4 мл/мин, температура: 40°C, РВ: 120 бар, время удерживания=2,13 мин.

[461] **Пример 68. Синтез (R\*)-(8-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 167) и (S\*)-(8-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 168)**

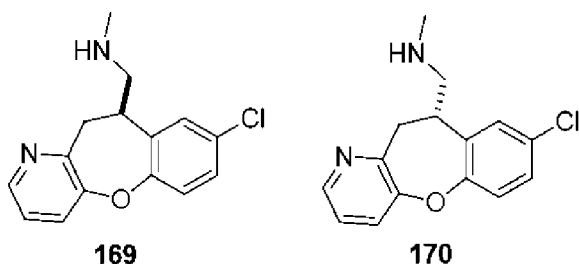


[462] Соединение **167** и соединение **168** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 62.

[463] Соединение **167**. MS (ESI) *масса/заряд*: 261 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 8,46 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,96 (dd, *J*=8,2, 5,8 Гц, 1H), 7,53 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,68-3,50 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: информация о способе: OJ-H 15% метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], расход: 4 мл/мин. Температура: 40°C. РВ: 120 бар. время удерживания: 1,28 мин.

[464] Соединение **168**. MS (ESI) *масса/заряд*: 261 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,45 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,54-7,41 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,67-3,54 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: название колонки: IC-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: IC 45% В1, совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub>(7 М в MeOH)], противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, температура колонки: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. время удерживания: 0,860 мин.

[465] **Пример 69. Синтез (R\*)-1-(8-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 169) и (S\*)-1-(8-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 170)**

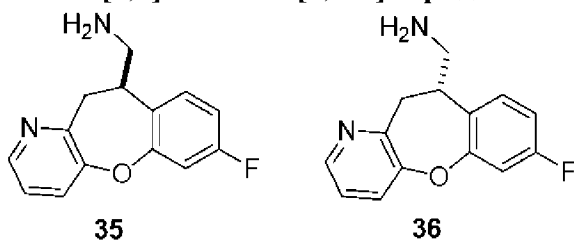


[466] Соединение **169** и соединение **170** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 63.

[467] Соединение **169**. MS (ESI) *масса/заряд*: 275 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  8,63 (d,  $J=4,7$  Гц, 1H), 8,46 (br, 1H), 7,96 (br, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 3,90-3,78 (m, 2H), 2,77 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=90:10; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. время удерживания: 5,397 мин.

[468] Соединение **170**. (ESI): *масса/заряд*=275[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,13 (s, 2H), 8,33 (dd,  $J=4,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,66 (dd,  $J=8,2, 1,4$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,43-7,23 (m, 3H), 3,99-3,75 (m, 1H), 3,49 (dd,  $J=17,1, 3,9$  Гц, 1H), 3,41-3,20 (m, 3H), 2,57 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IH (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=80:20, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. время удерживания: 4,293 мин.

[469] **Пример 70. Синтез (R\*)-(7-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 35) и (S\*)-(7-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 36)**



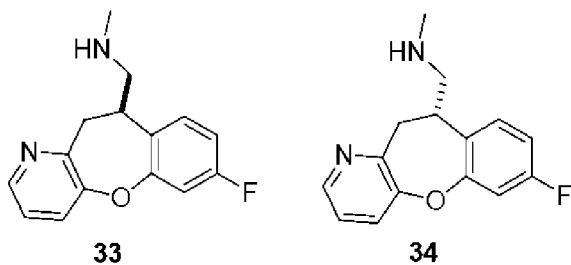
[470] Соединение **35** и соединение **36** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 62.

[471] Соединение **35**. MS (ESI) *масса/заряд*: 245 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,65 (dd,  $J=5,6, 1,2$  Гц, 1H), 8,52 (dd,  $J=8,4, 1,2$  Гц, 1H), 7,01 (dd,  $J=8,4, 5,6$  Гц, 1H), 7,51 (dd,  $J=8,4, 6,0$  Гц, 1H), 7,28 (dd,  $J=9,2, 2,4$  Гц, 1H), 7,14 (td,  $J=8,4, 2,4$  Гц, 1H), 3,86-3,51 (m, 5H). Хиральная аналитическая колонка: AY-H (254 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=80:20; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин, длина волны: 214 нм и 254 нм, прибор: SHIMADZU, объем введения: 4 мкл, флакон: 86. Время удерживания: 7,206 мин.

[472] Соединение **36**. MS (ESI) *масса/заряд*: 245 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,64 (dd,  $J=5,6, 1,2$  Гц, 1H), 8,53 (dd,  $J=8,4, 1,2$  Гц, 1H), 8,01 (dd,  $J=8,4, 5,6$  Гц, 1H), 7,52 (dd,  $J=8,4, 6,0$  Гц, 1H), 7,28 (dd,  $J=8,8, 2,8$  Гц, 1H), 7,14 (td,  $J=8,4, 2,4$  Гц, 1H), 3,90-3,50 (m, 5H). Хиральная аналитическая колонка: AY-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=80:20; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин, длина волны: 214 нм и 254 нм, прибор: SHIMADZU, объем введения: 0,5 мкл, флакон: 87. Время удерживания: 6,382 мин.

[473] **Пример 71. Синтез (R\*)-1-(7-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 33) и (S\*)-1-(7-фтор-10,11-**

**дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)-*N*-метилметанамина (соединения 34)**

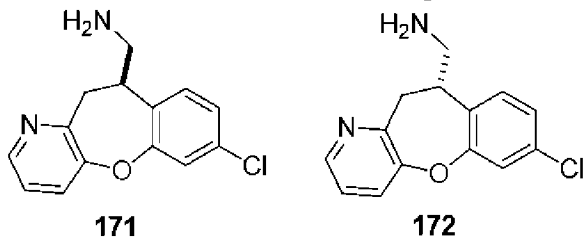


[474] Соединение **33** и соединение **34** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 63.

[475] Соединение **33**. MS (ESI) *масса/заряд*: 259 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,65 (dd, *J*=5,6, 1,2 Гц, 1H), 8,53 (dd, *J*=8,8, 1,2 Гц, 1H), 8,02 (dd, *J*=8,4, 5,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, *J*=8,8, 6,4 Гц, 1H), 7,28 (dd, *J*=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,15 (td, *J*=8,4, 2,8 Гц, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,78-3,55 (m, 4H), 2,76 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: *n*-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=95:5; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин, длина волны: 214 нм и 254 нм, прибор: SHIMADZU, объем введения: 1 мкл, флакон: 28. Время удерживания: 6,713 мин.

[476] Соединение **34**. MS (ESI) *масса/заряд*: 259 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,66 (dd, *J*=5,6, 1,2 Гц, 1H), 8,53 (dd, *J*=8,8, 1,2 Гц, 1H), 8,02 (dd, *J*=8,4, 5,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, *J*=8,8, 6,4 Гц, 1H), 7,28 (dd, *J*=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,15 (td, *J*=8,4, 2,8 Гц, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,78-3,55 (m, 4H), 2,76 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: *n*-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=95:5; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин, длина волны: 214 нм и 254 нм, прибор: SHIMADZU, объем введения: 1 мкл, флакон: 29. Время удерживания: 7,519 мин.

[477] **Пример 72. Синтез (R\*)-(7-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 171) и (S\*)-(7-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 172)**



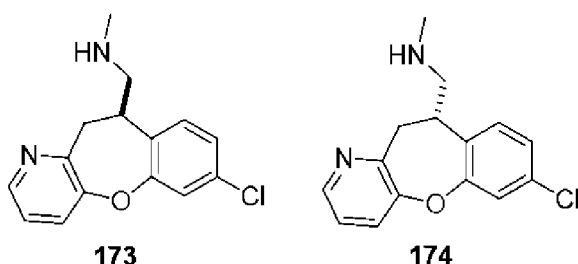
[478] Соединение **171** и соединение **172** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 62.

[479] Соединение **171**. MS (ESI) *масса/заряд*: 261[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (dd, *J*=5,6, 1,3 Гц, 1H), 8,48 (dd, *J*=8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,97 (dd, *J*=8,5, 5,6 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,37 (dd, *J*=8,2, 2,1 Гц, 1H), 3,87-3,69 (m, 2H), 3,69-3,39 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IG (4,6 \* 250 мм, 5 мкм); подвижная фаза: *n*-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=60:40, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина

волны: 214 нм и 254 нм; время удерживания: 10,06 мин.

[480] Соединение **172**. MS (ESI) *масса/заряд*: 261 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (d, *J*=4,7 Гц, 1H), 8,49 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,97 (dd, *J*=8,5, 5,6 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,37 (dd, *J*=8,2, 2,0 Гц, 1H), 3,91-3,69 (m, 2H), 3,71-3,40 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IG (4,6 \* 250 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=60:40, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; время удерживания: 15,66 мин.

[481] **Пример 73. Синтез (R\*)-1-(7-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)-*N*-метилметанамина (соединения **173**) и (S\*)-1-(7-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)-*N*-метилметанамина (соединения **174**)**

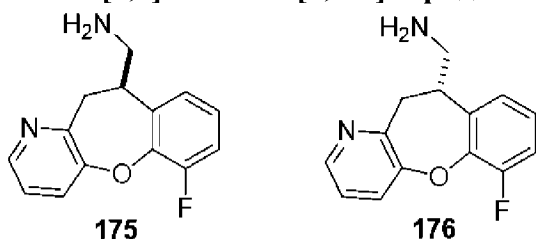


[482] Соединение **173** и соединение **174** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 63.

[483] Соединение **173**. MS (ESI) *масса/заряд*: 275 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,73-8,55 (m, 1H), 8,49 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,98 (dd, *J*=8,5, 5,6 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,48 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,38 (dd, *J*=8,2, 2,1 Гц, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,83-3,46 (m, 4H), 2,74 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IE (4,6 \* 250 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70:30, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 254 нм; время удерживания: 5,17 мин.

[484] Соединение **174**. MS (ESI) *масса/заряд*: 275 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,63 (dd, *J*=5,6, 1,0 Гц, 1H), 8,55-8,43 (m, 1H), 7,99 (dd, *J*=8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,48 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,38 (dd, *J*=8,2, 2,1 Гц, 1H), 3,94-3,57 (m, 5H), 2,74 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IE (4,6 \* 250 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70:30, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 254 нм; время удерживания: 5,57 мин.

[485] **Пример 74. Синтез (R\*)-(6-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина (соединения **175**) и (S\*)-(6-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина (соединения **176**)**

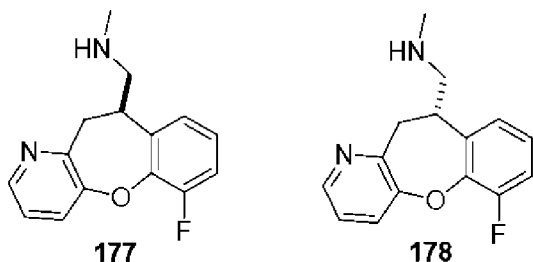


[486] Соединение **175** и соединение **176** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 62.

[487] Соединение **175**. MS (ESI) *масса/заряд*: 245 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (dd, *J*=5,6, 1,2 Гц, 1H), 8,50 (dd, *J*=8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,99 (dd, *J*=8,5, 5,6 Гц, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 3,92-3,71 (m, 2H), 3,71-3,52 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (4,6 \* 100 мм, 5 мкм), совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], лунка для образца 13С, температура: 40°C; расход: 4,0 мл/мин, значения% CO<sub>2</sub>: 80,0, значения % совместного растворителя: 20,0; давление на входе (бар): 147,3, объем введения: 5 мкл, время удерживания: 1,55 мин.

[488] Соединение **176**. MS (ESI) *масса/заряд*: 245 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (dd, *J*=5,6, 1,2 Гц, 1H), 8,50 (dd, *J*=8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,99 (dd, *J*=8,5, 5,6 Гц, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 3,92-3,71 (m, 2H), 3,71-3,52 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (4,6 \* 100 мм, 5 мкм), совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], лунка для образца 13С, температура: 40°C; расход: 4,0 мл/мин, значения% CO<sub>2</sub>: 80,0, значения % совместного растворителя: 20,0; давление на входе (бар): 147,3, объем введения: 5 мкл, время удерживания: 1,26 мин.

[489] **Пример 75. Синтез (R\*)-1-(6-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-в]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 177) и (S\*)-1-(6-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-в]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 178)**

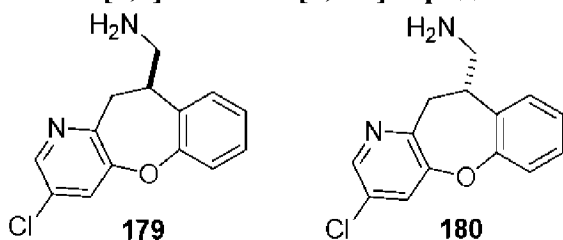


[490] Соединение **177** и соединение **178** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 63.

[491] Соединение **177**. MS (ESI) *масса/заряд*: 259 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (dd, *J*=5,6, 1,2 Гц, 1H), 8,41 (dd, *J*=8,6, 1,1 Гц, 1H), 7,90 (dd, *J*=8,5, 5,6 Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 4,00-3,58 (m, 5H), 2,77 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IG (100 \* 4,6 мм, 5 мкм), совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], температура: 40°C; расход: 3,0 мл/мин, объем введения: 5 мкл, противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, время прогона: 4,0 минуты, время удерживания: 1,80 мин.

[492] Соединение **178**. MS (ESI) *масса/заряд*: 259 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (dd, *J*=5,6, 1,2 Гц, 1H), 8,41 (dd, *J*=8,6, 1,1 Гц, 1H), 7,90 (dd, *J*=8,5, 5,6 Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 4,00-3,58 (m, 5H), 2,77 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IG (100 \* 4,6 мм, 5 мкм), совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], температура: 40°C; расход: 3,0 мл/мин, объем введения: 5 мкл, противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, время прогона: 4,0 минуты, время удерживания: 1,42 мин.

[493] **Пример 76. Синтез (R\*)-(3-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 179) и (S\*)-(3-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 180)**



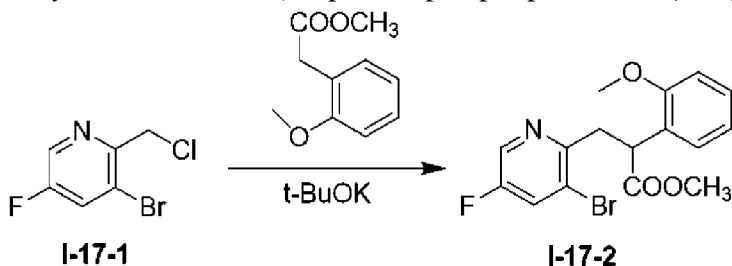
[494] Соединение **179** и соединение **180** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 62.

[495] Соединение **179**. MS (ESI) *масса/заряд*: 261 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 (d, *J*=4,6 Гц, 1H), 8,35 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,86 (dd, *J*=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,50 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,42 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,64-3,40 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (100 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], температура: 40°C; расход: 4,0 мл/мин, время удерживания: 2,76 мин.

[496] Соединение **180**. MS (ESI) *масса/заряд*: 261 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 (d, *J*=4,6 Гц, 1H), 8,35 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,86 (dd, *J*=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,50 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,42 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,64-3,40 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (100 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], температура: 40°C; расход: 4,0 мл/мин, время удерживания: 2,15 мин.

[497] **Пример 77. Синтез (R\*)-(3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 39) и (S\*)-(3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 40)**

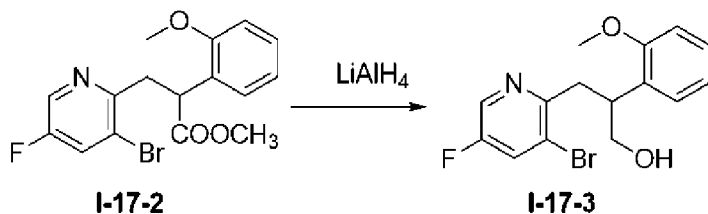
*Получение метил-3-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-(2-метоксифенил)пропаноата*



[498] К раствору трет-бутоксид калия (5,38 г, 48,0 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли метил-2-(2-метоксифенил)ацетат (7,92 г, 44,0 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч добавляли 3-бром-2-(хлорметил)-5-фторпиридин (9 г, 40,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения добавляли этилацетат (200 мл) и воду (200 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (200 мл × 3), высушивали и концентрировали. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (90%) и этилацетата (10%) с получением метил-3-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-(2-метоксифенил)пропаноата

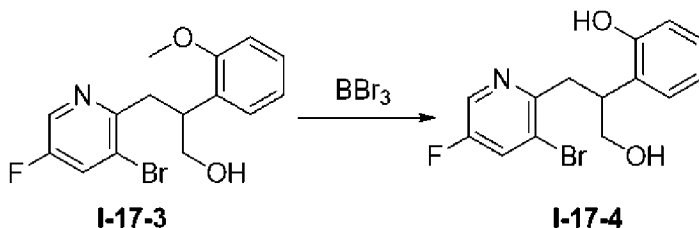
(8,09 г, выход: 55%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 368 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение 3-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-(2-метоксифенил)пропан-1-ола*



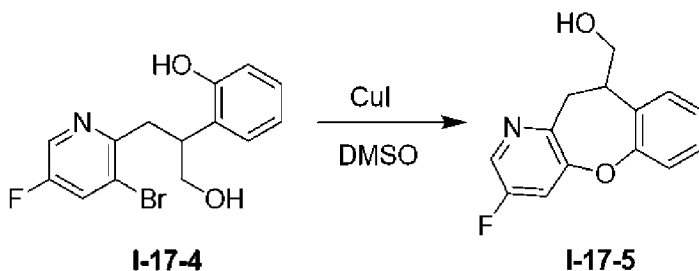
[499] К раствору метил-3-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-(2-метоксифенил)пропаноата (11,56 г, 31,2 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляли алюмогидрид лития (1,06 г, 28,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения добавляли воду (6 мл), гасили реакцию и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением 3-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-(2-метоксифенил)пропан-1-ола (6,70 г, выход: 63%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 340 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение 2-(1-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)фенола*



[500] К раствору 3-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-(2-метоксифенил)пропан-1-ола (6,7 г, 19,6 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляли трибромид бора (40 мл, 39,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали при данной температуре в течение 3 ч. После завершения добавляли раствор бикарбоната натрия (100 мл) для регулирования pH до 10 и затем экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл × 2), высушивали и концентрировали. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (70%) и этилацетата (30%) с получением 2-(1-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)фенола (4,25 г, выход: 64,5%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *масса/заряд*: 326 [M+H]<sup>+</sup>.

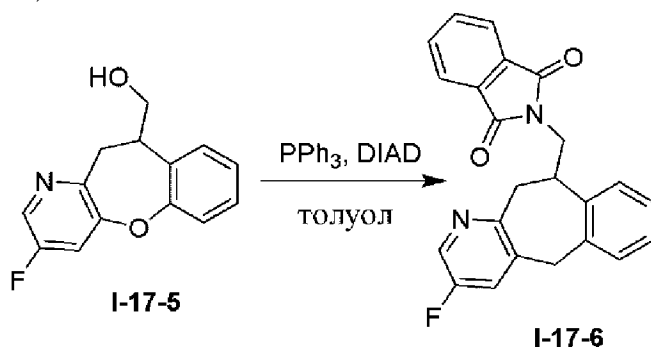
*Получение (3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-b]тиридин-10-ил)метанола*





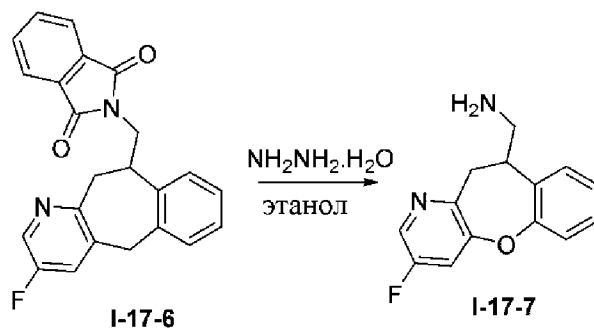
[501] К раствору 2-(1-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)фенола (2,11 г, 6,46 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли йодид меди(I) (124 мг, 646 мкмоль) и карбонат цезия (4,20 г, 12,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали при данной температуре в течение 16 ч. После завершения добавляли этилацетат (50 мл) и воду (50 мл) и смесь промывали солевым раствором (100 мл × 2), высушивали и концентрировали. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением (3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанола (900 мг, выход: 56,9%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) *масса/заряд*: 246 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение 2-((3-фтор-10,11-дигидро-5H-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона*



[502] К раствору (3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанола (0,9 г, 3,66 ммоль), фталимида (807 мг, 5,49 ммоль) и трифенилфосфана (1,91 г, 7,32 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,48 г, 7,32 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения добавляли этилацетат (50 мл) и смесь промывали водой (100 мл × 2), высушивали и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли с применением метанола (50 мл) и затем фильтровали. Белое твердое вещество собирали. MS (ESI) *масса/заряд*: 375[M+H]<sup>+</sup>.

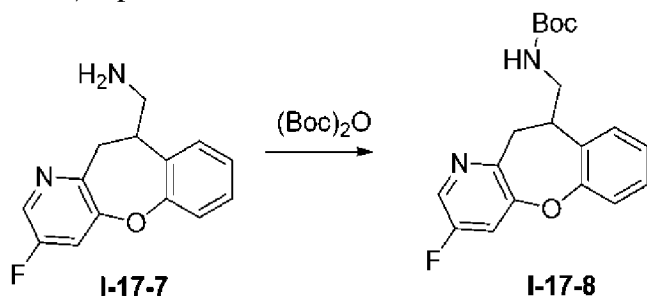
*Получение (3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина*



[503] К раствору 2-((3-фтор-10,11-дигидро-5H-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (1,2 г, 3,20 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли гидрат гидразина (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали при данной

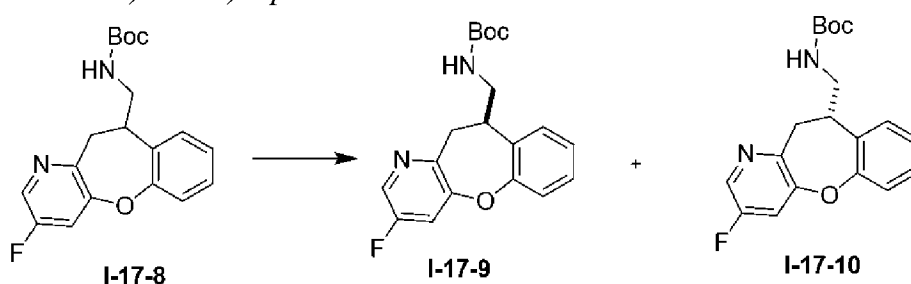
температуре в течение 1 ч. После завершения смесь фильтровали и фильтрат удаляли. Полученный осадок растворяли с применением дихлорметана (50 мл), промывали с помощью воды (100 мл × 3), затем высушивали и концентрировали. Неочищенное вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) *масса/заряд*: 245 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение трет-бутил((3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата*



[504] К раствору (3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метанамина (0,78 г, 3,19 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли триэтиламин (966 мг, 9,57 ммоль) и ди-трет-бутилкарбонат (1,04 г, 4,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. После завершения смесь промывали с помощью воды (50 мл × 2), высушивали и концентрировали. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (90%) и этилацетата (10%) с получением трет-бутил((3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата (900 мг, 2,61 ммоль) в виде белого твердого вещества. Ms (ESI) *масса/заряд*: 345 [M+H]<sup>+</sup>.

*Хиральное разделение трет-бутил((3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-10-ил)метил)карбамата*



[505] Соединение очищали посредством хиральной HPLC с применением условий, перечисленных ниже, с получением **I-17-9** (410 мг, время удерживания: 0,627 мин) и **I-17-10** (374 мг, время удерживания: 0,740 мин).

Прибор: SFC-150 (Thar, Waters)

Колонка: AD 20 \* 250 мм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/метанол (0,2% метанола в аммиаке)=70/30

Расход: 100 г/мин

Противодавление: 100 бар

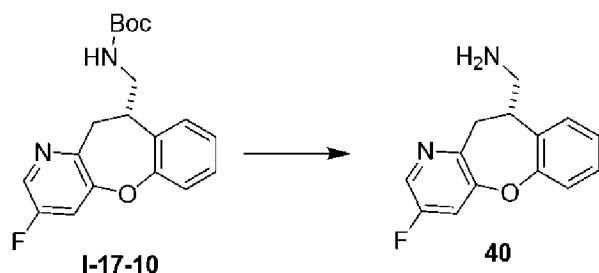
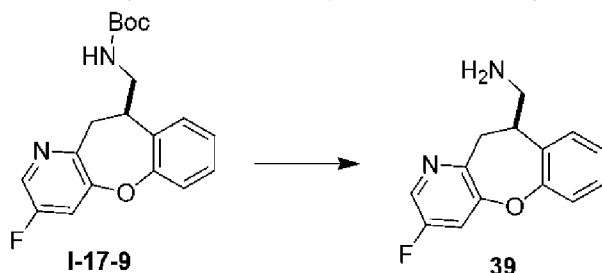
Длина волны обнаружения: 214 нм

Время цикла: 2,03 мин

Раствор образца: 900 мг, растворенные в 45 мл метанола

Объем введения: 2 мл

*Синтез* (R\*)-(3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 39) и (S\*)-(3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-b]пиридин-10-ил)метанамина (соединения 40)



[506] Раствор **I-17-9** (0,1 г, 290 мкмоль) в хлороводород/метанол (3 М, 20 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. После завершения растворитель удаляли и твердое вещество высушивали с применением лиофилизатора с получением **39**. MS (ESI) *масса/заряд*: 245[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,57 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,45-7,31 (m, 4H), 3,76-3,75 (m, 1H), 3,63 (dt, J=17,6, 2,4 Гц, 1H), 3,56-3,39 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=90:10, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. Время удерживания: 13,361 мин.

[507] Раствор **I-17-10** (0,1 г, 290 мкмоль) в хлороводород/этилацетат (3М, 20 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. После завершения растворитель удаляли и твердое вещество высушивали с применением лиофилизатора с получением **40**. MS (ESI) *масса/заряд*: 245 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,60 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,45-7,31 (m, 4H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,64 (dt, J=17,6, 2,4 Гц, 1H), 3,56-3,40 (m, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=90:10, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. Время удерживания: 12,325 мин.

[508] **Пример 78. Синтез (R\*)-(3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения 37) и (S\*)-(3-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-10-ил)-N-метилметанамина (соединения**

38)

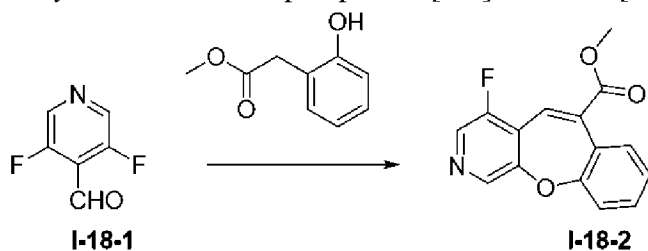
[509] Соединение **37** и соединение **38** получают с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 63.

[510] Соединение **37**. MS (ESI) *масса/заряд*: 259 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,60 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,10 (dd, *J*=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,48-7,32 (m, 4H), 3,83-3,82 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 2,75 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=90:10, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. Время удерживания: 9,167 мин.

[511] Соединение **38**. MS (ESI) *масса/заряд*: 259 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,54-8,53 (m, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,45-7,31 (m, 4H), 3,83-3,82 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,50-3,49 (m, 2H), 2,74 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=90:10, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин, время удерживания: 13,350 мин.

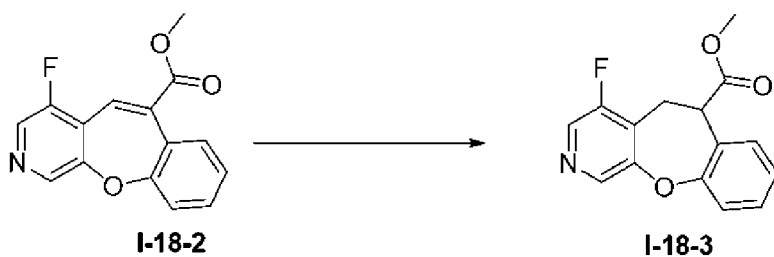
[512] **Пример 79. Синтез (R\*)-(4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанамина (соединения 153) и (S\*)-(4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанамина (соединения 154)**

*Получение метил-4-фторбензо[6,7]оксетино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата*



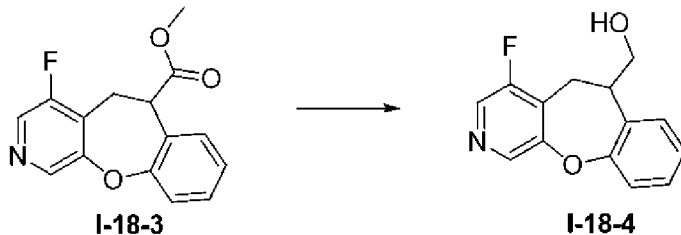
[513] К раствору метил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (1,3 г, 7 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли йодид меди(I) (150 мг, 0,8 ммоль), карбонат цезия (5,2 г, 18 ммоль) и 3,5-дифторизоникотинальдегид (1,0 г, 7 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. После завершения добавляли этилацетат (90 мл) и воду (150 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 100 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (70%) и этилацетата (30%) с получением метил-4-фторбензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (0,65 г, выход: 30%) в виде белого твердого вещества. (ESI)*масса/заряд*: 272[M+H]<sup>+</sup>.

*Получение метил-4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксетино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата*



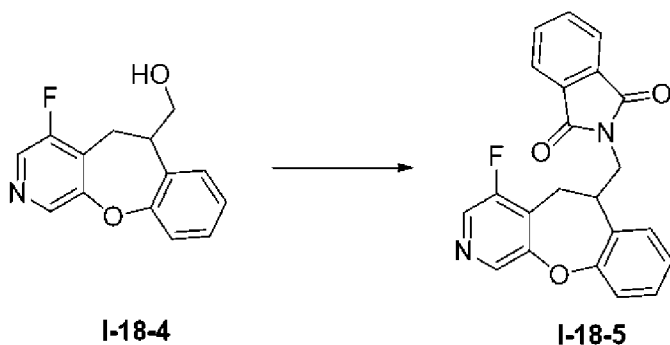
[514] К раствору метил-4-фторбензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (0,65 г, 2,5 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли борогидрид натрия (0,3 г, 8 ммоль) и хлорид никеля (0,35 г, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли ледяную воду (10 мл) для гашения реакции. Затем добавляли этилацетат (60 мл) в смесь и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (70%) и этилацетата (30%) с получением метил-4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (0,45 г, выход: 68%) в виде белого твердого вещества. (ESI) *масса/заряд*: 274 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение (4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанола*



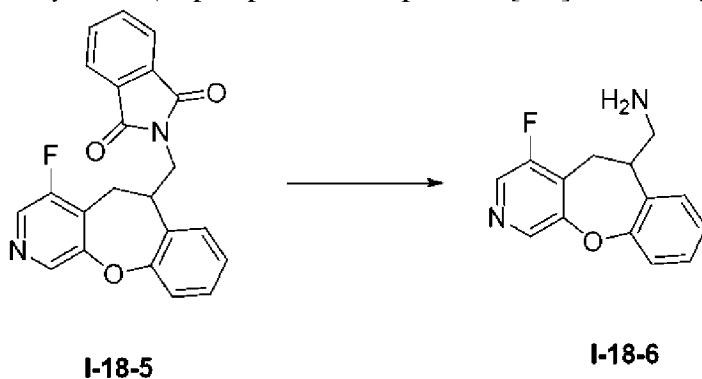
[515] К раствору метил-4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (0,45 г, 3 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли алюмогидрид лития (330 мг, 6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли ледяную воду (10 мл) в реакционный сосуд. Затем добавляли этилацетат (30 мл) и воду (30 мл) в смесь. Слои разделяли и орг. фазу промывали солевым раствором (2 × 15 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (15%) и этилацетата (85%) с получением ((4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанола (0,25 г, выход: 62%) в виде желтого масла. (ESI) *масса/заряд*: 246 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение 2-((4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона*



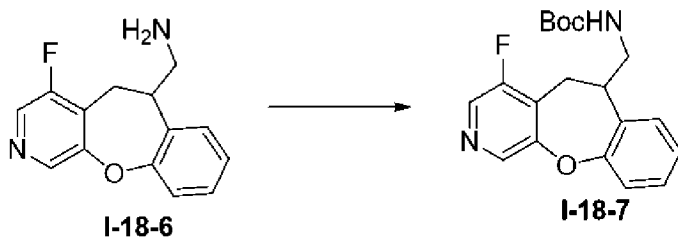
[516] К раствору (4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пириндин-6-ил)метанола (0,25 г, 1,0 ммоль), 2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона (0,3 г, 1,6 ммоль) и трифенилфосфана (3,3 г, 2,1 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,65 г, 3,2 ммоль) в атмосфере азота на ледяной бане. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения добавляли этилацетат (50 мл) и воду (80 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой (2 × 15 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь применяли для следующей стадии без очистки. (ESI) масса/заряд: 375 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение (4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксетино[2,3-с]пириндин-6-ил)метанамина*



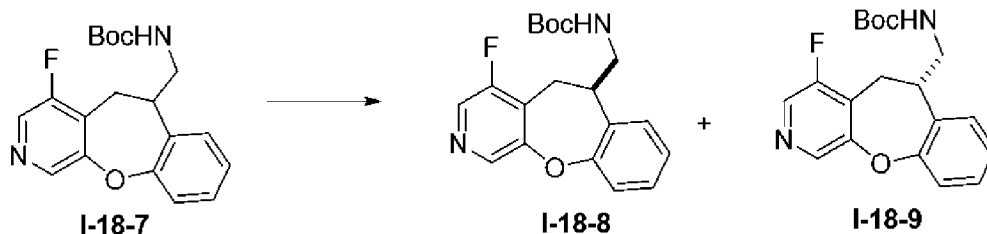
[517] К раствору 2-((4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пириндин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (неочищенное, 1,0 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли гидрат гидразина (85% водн. 1,29 г, 25,8 ммоль). Смесь нагревали до 80°C при перемешивании в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали с удалением твердого вещества и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением полученной смеси, применяемой для следующей стадии без очистки. (ESI) масса/заряд: 245 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение трет-бутил((4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксетино[2,3-с]пириндин-6-ил)метил)карбамата*



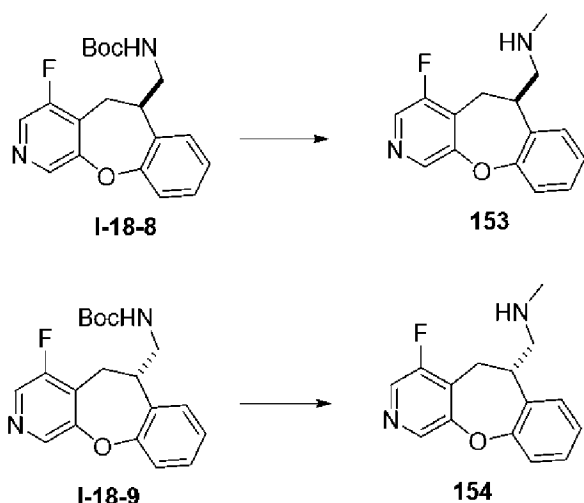
[518] К раствору (4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанамина (неочищенное, 1,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли триэтиламин (9,50 г, 93,9 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (7,15 г, 32,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляли воду (20 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным солевым раствором ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением трет-бутил((4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)карбамата (0,16 г, выход: 46%) в виде белого твердого вещества. (ESI) *масса/заряд*: 345 [M+H]<sup>+</sup>.

*Хиральное разделение трет-бутил((4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)карбамата*



[519] трет-Бутил((4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)карбамат (0,16 г, 0,5 ммоль) очищали посредством хирального разделения с применением прибора: SFC-80 (Waters), колонки: AD 20 \* 250 мм, 10 мкм (Daicel), температуры колонки: 35°C, подвижной фазы: CO<sub>2</sub>/IPA (0,2% метанола в аммиаке)=80/20, расхода: 110 г/мин, противодавления: 100 бар, длины волны обнаружения: 214 нм, времени цикла: 4,5 мин, образца раствора: 160 мг, растворенных в 40 мл метанола, и объема введения: 1 мл, с получением **I-18-8** (50 мг, время удерживания=1,2 мин) в виде белого твердого вещества и **I-18-9** (50 мг, время удерживания=1,4 мин) в виде белого твердого вещества.

*Синтез (R\*)-(4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанамина (соединения 153) и (S\*)-(4-фтор-5,6-дигидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-6-ил)метанамина (соединения 154)*

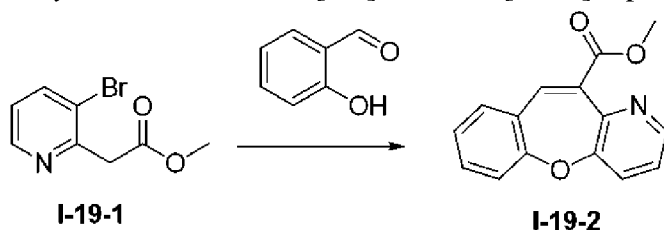


[520] Раствор соединения **I-18-1** (30 мг, 0,1 ммоль) в 3 М хлороводород/метанол (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения смесь выпаривали *in vacuo* до сухого состояния и затем лиофилизировали с получением соединения **153**. MS (ESI) *масса/заряд*: 245 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62-8,40 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 4H), 3,75-3,33 (m, 5H). Хиральная аналитическая колонка: IG (100 \* 4,6 мм, 5 мкм), совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], температура: 40°C; расход: 3,0 мл/мин, объем введения: 5 мкл, противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, время прогона: 3,5 минуты, время удерживания=1,32 мин.

[521] Раствор соединения **I-18-9** (20 мг, 0,09 ммоль) в 3 М хлороводород/метанол (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения смесь выпаривали *in vacuo* до сухого состояния и затем лиофилизировали с получением соединения **154**. MS (ESI) *масса/заряд*: 245 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62-8,40 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 4H), 3,75-3,33 (m, 5H). Хиральная аналитическая колонка: IG (100 \* 4,6 мм, 5 мкм), совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], температура: 40°C; расход: 3,5 мл/мин, объем введения: 5 мкл, противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, время прогона: 3,5 минуты, время удерживания=1,51 мин.

[522] **Пример 80. Синтез (S\*)-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 7) и (R\*)-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 8)**

*Получение метилбензо[6,7]оксетино[3,2-b]пиридин-11-карбоксилата*

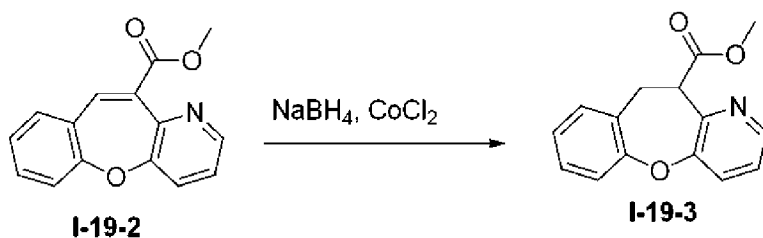


[523] К раствору метил-2-(3-бромпиридин-2-ил)ацетата (5,3 г, 23,0 ммоль) в DMSO (50 мл) добавляли 2-гидроксibenзальдегид (4,21 г, 34,5 ммоль), CuI (438 мг, 2,30 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,34 г, 46,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После завершения добавляли воду и



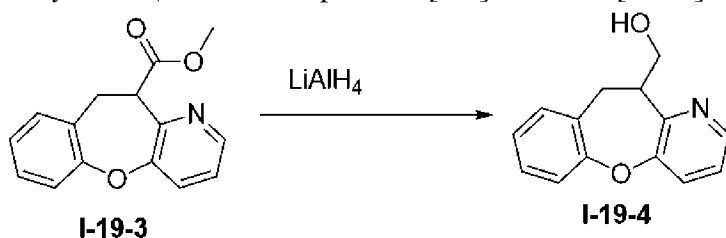
этилацетат и органические фазы промывали солевым раствором (200 мл × 3), высушивали и концентрировали. Полученное масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (87%) и этилацетата (13%) с получением метилбензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-карбоксилата (2,1 г, выход: 36%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса/заряд=254 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-карбоксилата*



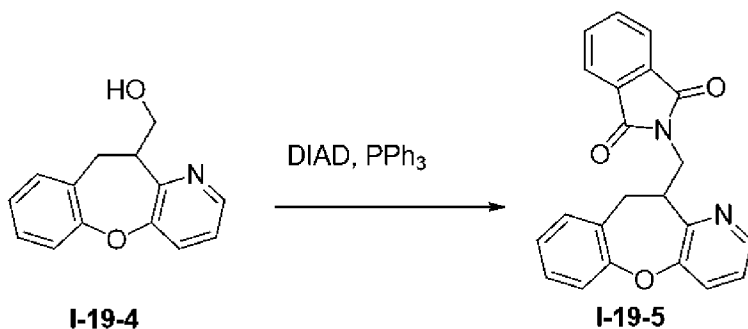
[524] К раствору метилбензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-карбоксилата (2,1 г, 8,29 ммоль) в этаноле (300 мл) добавляли гексагидрат хлорида кобальта (1,97 г, 8,29 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (3,14 г, 82,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. После завершения добавляли воду и DCM и смеси экстрагировали с помощью DCM (100 мл × 3), высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт (1,72 г) применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI): масса/заряд=255 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение (10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метанола*



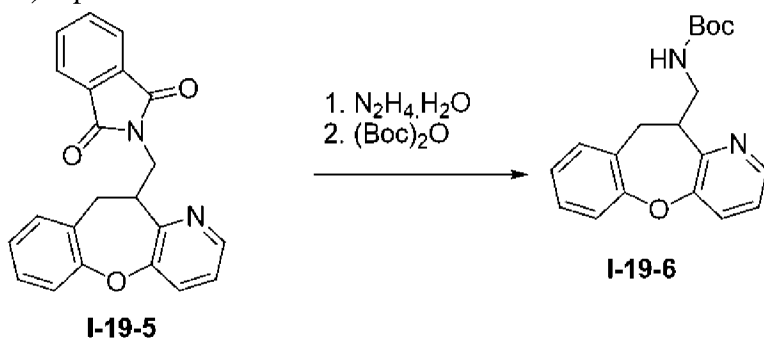
[525] К раствору метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-карбоксилата (1,72 г, 6,73 ммоль) в THF (40 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (508 мг, 13,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения добавляли воду (3 г) и этилацетат (50 мл) и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученное масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением (10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метанола (0,9 г, выход: 47,8% за 2 стадии) в виде желтого масла. MS (ESI): масса/заряд=228 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение 2-((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метил)-изоиндолин-1,3-диона*



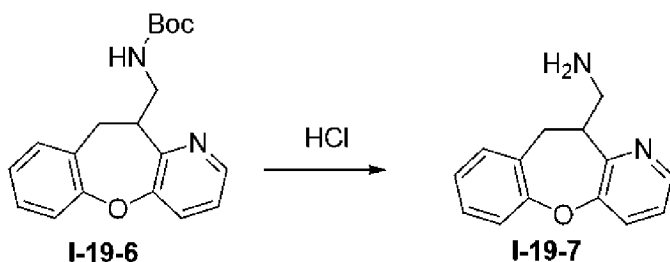
[526] К раствору (10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метанола (0,8 г, 3,52 ммоль), фталимида (776 мг, 5,28 ммоль) и трифенилфосфина (1,84 г, 7,04 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,42 г, 7,04 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения добавляли воду (20 мл) и этилацетат (20 мл) и органическую фазу высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI): масса/заряд=357 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение трет-бутил((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метил)карбамата*



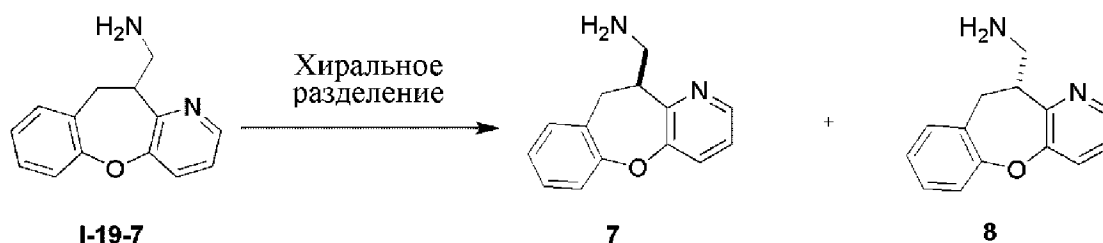
[527] К раствору 2-((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (1,4 г, 3,92 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли гидрат гидразина (1,95 г, 39,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DCM (20 мл), добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (693 мг, 3,18 ммоль) и триэтиламин (802 мг, 7,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли воду (50 мл) и DCM (50 мл) и затем органическую фазу высушивали и концентрировали. Полученное масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (85%) и этилацетата (15%) с получением трет-бутил((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метил)карбамата (720 мг, выход: 55,8% за 3 стадии) в виде бесцветного масла. MS (ESI): масса/заряд=327 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение (10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метанамина*



[528] A solution of tert-butyl ((10,11-dihydrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]pyridin-11-yl)methyl)carbamate (0.76 g, 2.32 mmol) in 3 M HCl/methanol (20 mL) was stirred at ambient temperature for 16 h. Upon the completion, the solvent was removed and the residue was neutralized with 1 M NaOH aqueous solution, and then extracted with DCM(50 mL), the organic phase was dried by Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated in *vacuo* to get (10,11-dihydrobenzo[6,7]oxepino[3,2-b]pyridin-11-yl)methanamine. MS (ESI): масса/заряд=227 [M+H]<sup>+</sup>.

*Хиральное разделение (10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метанамина*



[529] Разделяли 400 мг (10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метанамина с применением указанных ниже условий.

Прибор: Gilson-281, колонка: АУ 20\*250, 10 мкм

Подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=80:20

Расход: 35 мл/мин

Время прогона на введение: 14 мин

Введение: 0,8 мл

Раствор образца: 400 мг в 36 мл MeOH

Соединение 7 (160 мг, время удерживания =10,04 мин) и соединение 8 (172 мг, время удерживания=13,00 мин) получали в форме их свободного основания.

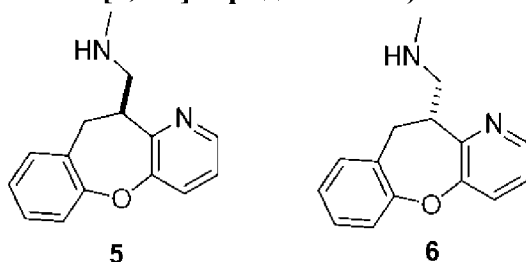
*Синтез (S\*)-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 7) и (R\*)-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 8)*

[530] Соединение 7 (форма свободного основания) превращали в его соль HCl с применением 3 M HCl/метанола. MS (ESI): масса/заряд=227 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,54 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,41-7,24 (m, 4H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 2H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=90:10; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; время удерживания: 10,027 мин.

[531] Соединение 8 (форма свободного основания) превращали в его соль HCl с

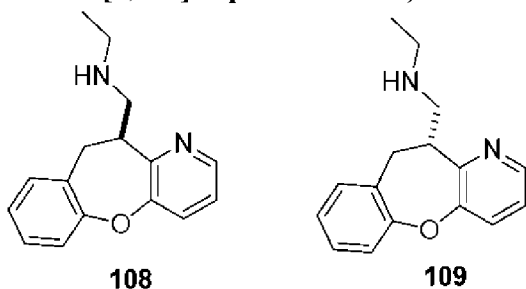
применением 3 М HCl/метанол. MS (ESI): масса/заряд=227 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,65- 8,39 (m, 1H), 8,36-7,97 (m, 1H), 7,92 -7,53 (m, 1H), 7,48-7,12 (m, 4H), 3,99- 3,94 (s, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,39- 3,32 (m, 1H), 3,29- 3,15 (m, 2H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=90:10; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; время удерживания: 13,023 мин.

[532] **Пример 81. Синтез (S\*)-1-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 5) и (R\*)-1-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 6)**



[533] Соединение 5 и соединение 6 получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 63.

[534] **Пример 82. Синтез (S\*)-1-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-этилметанамина (соединения 108) и (R\*)-1-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-этилметанамина (соединения 109)**



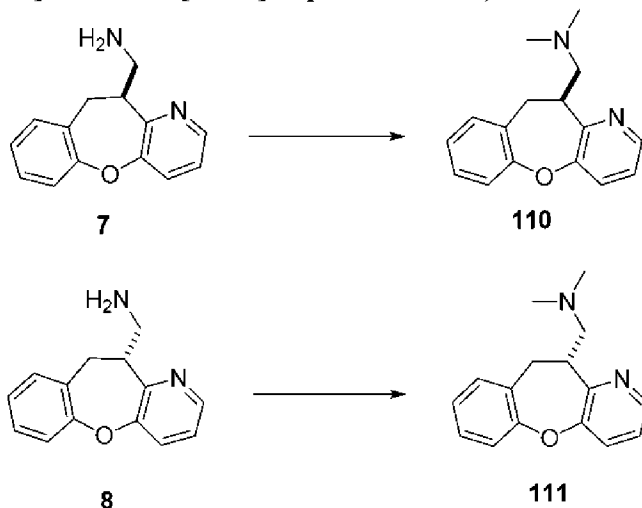
[535] Соединение 108 и соединение 109 получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 63.

[536] Соединение 108. MS (ESI): масса/заряд=255[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 (dd, J=5,2, 1,2 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 1H), 3,55 (dd, J=15,1, 3,2 Гц, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 1,38 (t, J=7,2 Гц, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IA (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): IPA (0,1% DEA)=95:5; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. Время удерживания: 5,870 мин.

[537] Соединение 109. MS (ESI): масса/заряд=255[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,55-8,53 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,44-7,22 (m, 4H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,21 -3,15 (m, 2H), 1,38 (t, J=7,2 Гц, 3H). Хиральный анализ: колонка: IA (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-

гексан (0,1% DEA): IPA (0,1% DEA)=95:5; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. Время удерживания: 6,288 мин.

[538] **Пример 83. Синтез (S\*)-1-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N, N-диметилметанамина (соединения 110) и (R\*)-1-(10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N, N-диметилметанамина (соединения 111)**

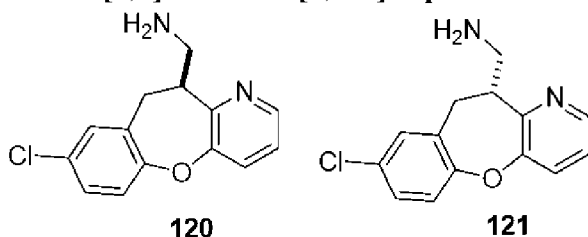


[539] К раствору соединения 7 (1,10 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли формальдегид (164 мг, 5,50 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (699 мг, 3,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. После завершения растворитель удаляли и добавляли дихлорметан (50 мл), органическую фазу промывали с помощью раствора бикарбоната натрия (50 мл), затем высушивали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной HPLC с получением 200 мг в виде бесцветного масла. Масло растворяли в 4 М хлороводород/метанол (2 мл, 8 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. После завершения растворитель удаляли и твердое вещество высушивали с применением лиофилизатора с получением соединения 110. MS (ESI): *масса/заряд*=255 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,52 (dd, *J*=4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,09 (dd, *J*=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (dd, *J*=8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=7,6 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,65 (dd, *J*=13,6, 9,2 Гц, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,02 (d, *J*=4 Гц, 6H). Хиральный анализ: колонка: IG (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): IPA (0,1% DEA)=100:2; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин, время удерживания: 6,477 мин.

[540] К раствору соединения 8 (353 мкмоль) в метаноле (15 мл) добавляли формальдегид (52,8 мг, 1,76 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (222 мг, 1,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. После завершения растворитель удаляли и добавляли дихлорметан (50 мл), органическую фазу промывали с помощью раствора бикарбоната натрия (50 мл), затем высушивали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной HPLC с получением 60 мг бесцветного масла. Масло растворяли в 4 М хлороводород/метанол (2 мл, 8 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин.

После завершения растворитель удаляли и твердое вещество высушивали с применением лиофилизатора с получением соединения **111**. MS (ESI): *масса/заряд*=255 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,46 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,94 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J*=8, 4,8 Гц, 1H), 7,41 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,21 (td, *J*=7,2, 1,6 Гц, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,64 (dd, *J*=13,2, 9,6 Гц, 1H), 3,40 (dd, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 3,37-3,23 (m, 2H), 3,03 (d, *J*=12,8 Гц, 6H). Хиральный анализ: колонка: IG (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA): IPA (0,1% DEA)=100:2; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин, время удерживания: 7,875 мин.

[541] **Пример 84. Синтез (S\*)-(8-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 120) и (R\*)-(8-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 121)**

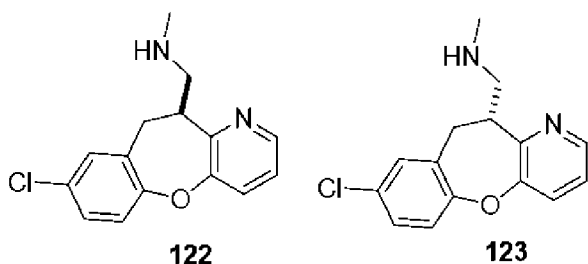


[542] Соединение **120** и соединение **121** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 80.

[543] Соединение **120**. (ESI): *масса/заряд*=261[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,48 (d, *J*=4 Гц, 1H), 7,94 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,42-3,39 (m, 3H), 3,18 (dd, *J*=14,8, 8,4 Гц, 1H). Хиральная аналитическая колонка: IG (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70: 30; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. Время удерживания: 11,806 мин.

[544] Соединение **121**. MS (ESI): *масса/заряд*=261[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,49(d, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,43 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 3H), 3,19 (dd, *J*=15,2, 8,8 Гц, 1H). Хиральная аналитическая колонка: IG (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70: 30; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. Время удерживания: 16,859 мин.

[545] **Пример 85. Синтез (S\*)-(8-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 122) и (R\*)-(8-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 123)**

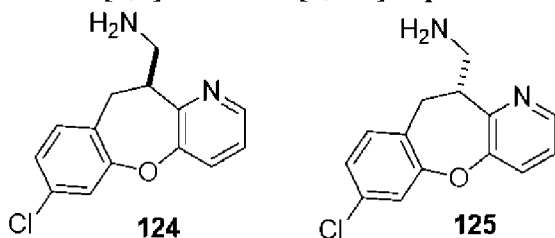


[546] Соединение **122** и соединение **123** получали с применением процедуры метилирования, аналогичной описанной в примере 63.

[547] Соединение **122**. (ESI): *масса/заряд*=261[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,58 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,20(d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,80 (dd, *J*=8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,54-3,36 (m, 3H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,82 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IA (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=90: 10; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. Время удерживания: 7,136 мин.

[548] Соединение **123**. (ESI): *масса/заряд*=261 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,55 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,14(d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,75 (dd, *J*=8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,49 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,52-3,35 (m, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,82 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IA (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=90: 10; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. Время удерживания: 6,255 мин.

[549] **Пример 86. Синтез (S\*)-(7-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 124) и (R\*)-(7-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 125)**



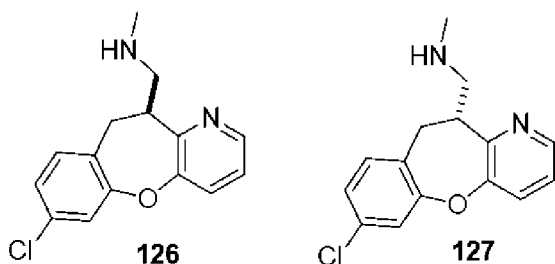
[550] Соединение **124** и соединение **125** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 80.

[551] Соединение **124**. MS (ESI): *масса/заряд*=261,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,40 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 8,22 (s, 3H), 7,74 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,43-7,40 (m, 3H), 7,24 (dd, *J*=8,2, 2,0 Гц, 1H), 3,78-3,77 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=70:30; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; время удерживания: 8,941 мин.

[552] Соединение **125**. MS (ESI): *масса/заряд*=261[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,41 (dd, *J*=1,5, 4,5 Гц, 1H), 8,28 (s, 3H), 7,75 (dd, *J*=1,0, 8,5 Гц, 1H), 7,43-7,40 (m, 3H), 7,25 (dd, *J*=1,5, 8,0 Гц, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 2H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):EtOH (0,1% DEA)=70:30; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; время удерживания: 13,476 мин.

[553] **Пример 87. Синтез (S\*)-(7-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 126) и (R\*)-(7-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения**

127)

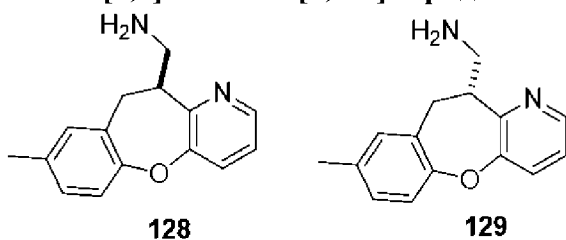


[554] Соединение **126** и соединение **127** получали с применением процедуры метилирования, аналогичной описанной в примере 63.

[555] Соединение **126**. MS (ESI): *масса/заряд*=275,1[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,27 (bs, 1H), 8,83 (bs, 1H), 8,40 (dd, J=1,0, 4,5 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=1,0, 8,5 Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,25 (dd, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,22-3,06 (m, 2H), 2,61 (t, J=5,5 Гц, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=70:30, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; время удерживания: 6,022 мин.

[556] Соединение **127**. MS (ESI): *масса/заряд*=275 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,27 (bs, 1H), 8,83 (bs, 1H), 8,40 (dd, J=1,0, 4,5 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=1,0, 8,5 Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,25 (dd, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,61 (t, J=5,5 Гц, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA)=70:30, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; время удерживания: 4,621 мин.

[557] **Пример 88. Синтез (S\*)-(8-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-в]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 128) и (R\*)-(8-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-в]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 129)**



[558] Соединение **128** и соединение **129** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 80.

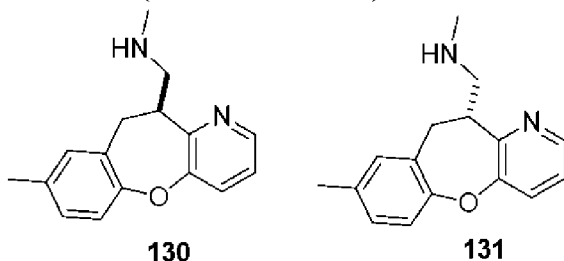
[559] Соединение **128**. Ms (ESI): *масса/заряд*=241[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,49-8,46 (m, 1H), 8,01 (dd, J=19,6, 8,4 Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 3H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,46-3,25 (m, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,34 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: Колонка: IG (4,6 \* 250 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=60:40, длина волны: 214 нм и 254 нм, расход:1,0 мл/мин, температура: 40°C. Время удерживания=11,258 мин.

[560] Соединение **129**. MS (ESI): *масса/заряд*=241[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,54 (bs, 1H), 8,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,79 (bs, 1H), 7,24-7,14 (m, 3H), 4,01 (bs, 1H),



3,54-3,23 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: Колонка: IG (4,6 \* 250 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=60:40, длина волны: 214 нм и 254 нм, расход:1,0 мл/мин, температура: 40°C. Время удерживания=18,210 мин.

[561] **Пример 89. Синтез (S\*)-N-метил-1-(8-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 130) и (R\*)-N-метил-1-(8-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 131)**

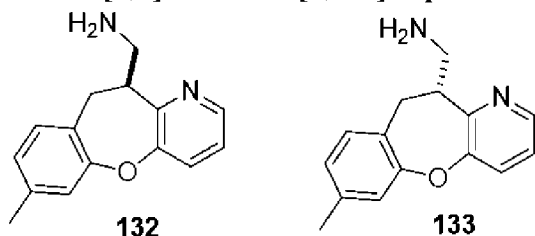


[562] Соединение **130** и соединение **131** получали с применением процедуры метилирования, аналогичной описанной в примере 63.

[563] Соединение **130**. MS(ESI): *масса/заряд*=254[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,49 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,02 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,65 (dd, *J*=8,4, 4,8 Гц, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 4,10-3,78 (m, 1H), 3,45-3,35(m, 3H), 3,19 (dd, *J*=14,8, 7,6 Гц, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70:30; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 254 нм; прибор: SHIMADZU; объем введения: 5 мкл; время удерживания=6,236 мин.

[564] Соединение **131**. MS (ESI) *масса/заряд*: 255[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,59 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,28 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,87 (dd, *J*=8,0, 5,2 Гц, 1H), 7,30-7,15 (m, 3H), 4,14 (s, 1H), 3,57-3,26 (m, 4H), 2,82(s, 3H), 2,36 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70:30; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 254 нм; прибор: SHIMADZU; объем введения: 5 мкл; время удерживания=4,640 мин.

[565] **Пример 90. Синтез (S\*)-(7-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 132) и (R\*)-(7-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 133)**



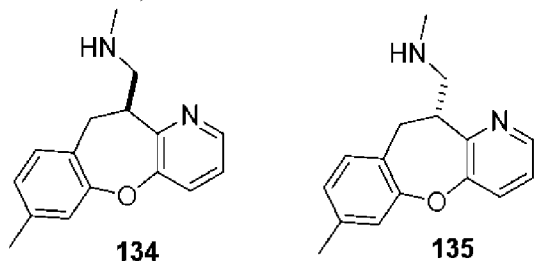
[566] Соединение **132** и соединение **133** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 80.

[567] Соединение **132**. MS (ESI) *масса/заряд*: 241[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ:8,54 (dd, *J*=1,2, 4,2 Гц, 1H), 8,19 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,78 (dd, *J*=4,2, 8,4 Гц, 1H), 7,27 (d, *J*=7,6

Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,50 (dd,  $J=2,8, 15,2$  Гц, 1H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70:30, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; время удерживания: 10,769 мин.

[568] Соединение **133**. MS (ESI): 241[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,55 (dd,  $J=1,6, 4,2$  Гц, 1H), 8,19 (dd,  $J=1,2, 8,8$  Гц, 1H), 7,79 (dd,  $J=4,2, 8,4$  Гц, 1H), 7,29 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,50 (dd,  $J=3,2, 15,2$  Гц, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,36 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70:30, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; время удерживания: 8,369 мин.

[569] **Пример 91. Синтез (S\*)-N-метил-1-(7-метил-10,11-дигидробензо[6,7]-оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 134) и (R\*)-N-метил-1-(7-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 135)**

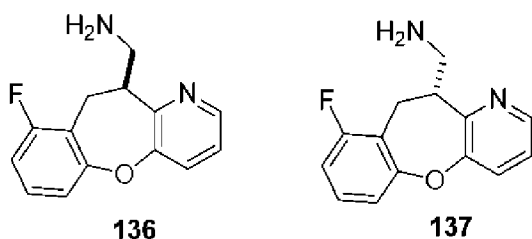


[570] Соединение **134** и соединение **135** получали с применением процедуры метилирования, аналогичной описанной в примере 63.

[571] Соединение **134**. MS (ESI) *масса/заряд*: 255[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,51 (dd,  $J=1,2, 4,8$  Гц, 1H), 8,07 (dd,  $J=1,2, 8,4$  Гц, 1H), 7,69 (dd,  $J=4,2, 8,4$  Гц, 1H), 7,28 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,47-3,34 (m, 3H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AY-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=80:20, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; время удерживания: 5,467 мин.

[572] Соединение **135**. MS (ESI) *масса/заряд*: 255[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,50 (dd,  $J=1,2, 4,8$  Гц, 1H), 8,06 (dd,  $J=1,2, 8,0$  Гц, 1H), 7,68 (dd,  $J=4,2, 8,4$  Гц, 1H), 7,27 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AY-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=80:20, температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; время удерживания: 11,709 мин.

[573] **Пример 92. Синтез (S\*)-(9-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 136) и (R\*)-(9-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 137)**

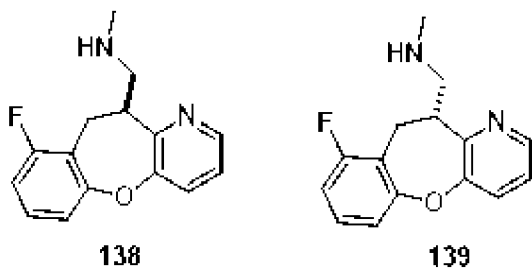


[574] Соединение **136** и соединение **137** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 80.

[575] Соединение **136**. MS (ESI): *масса/заряд* 245 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,48 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,87 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,15 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,00 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 1H). Хиральная аналитическая колонка: IA (4,6 \* 250 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=80: 20; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; время удерживания=7,496 мин.

[576] Соединение **137**. MS (ESI): *масса/заряд* 245 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,49 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,90 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,15 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,00 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 1H). Хиральная аналитическая колонка: IA (4,6 \* 250 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=80: 20; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; время удерживания=5,800 мин.

[577] **Пример 93. Синтез (S\*)-1-(9-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 138) и (R\*)-1-(9-фтор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 139)**



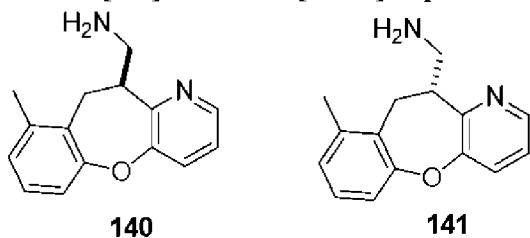
[578] Соединение **138** и соединение **139** получали с применением процедуры метилирования, аналогичной описанной в примере 63.

[579] Соединение **138**. MS (ESI): *масса/заряд* 259 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,53 (dd,  $J=4,8, 1,2$  Гц, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,4, 1,2$  Гц, 1H), 7,63 (dd,  $J=8,4, 4,8$  Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,17 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,83 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AY-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=80: 20; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=8,156 мин.

[580] Соединение **139**. MS (ESI): *масса/заряд* 259 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,50 (dd,  $J=4,8$ , 1,2 Гц, 1H), 7,93 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,16 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,49-3,34 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,83 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=80: 20; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=5,123 мин.

[581] **Пример 94. Синтез (S\*)-(9-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 140) и (R\*)-(9-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 141)**

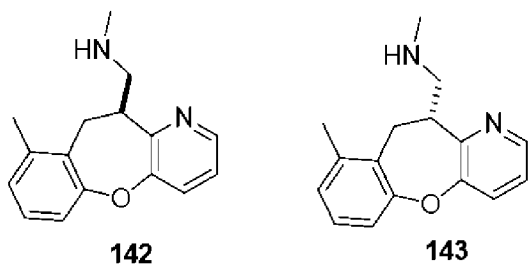


[582] Соединение **140** и соединение **141** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 80.

[583] Соединение **140**. MS (ESI): *масса/заряд* 241 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,51-8,50 (m, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 3H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,39 (s, 3H). Хиральный анализ: название колонки: OZ 4,6 \* 100 мм, 5 мкм; способ регистрации данных: OZ 20% В1; совместный растворитель: MeOH[0,2% NH<sub>3</sub>(7 М в MeOH)]; расход: 3,0 мл/мин; противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, температура\_колонки: 40°C; время удерживания=4,018 мин.

[584] Соединение **141**. MS (ESI): *масса/заряд* 241 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,55-8,52 (m, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 3H), 3,99-3,98 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,37-3,24 (m, 2H), 2,40 (s, 3H). Хиральный анализ: название колонки: OZ 4,6 \* 100 мм, 5 мкм; способ регистрации данных: OZ 20% В1; совместный растворитель: MeOH[0,2% NH<sub>3</sub>(7 М в MeOH)]; расход: 3,0 мл/мин; противодавление: 2000 фунтов/кв. дюйм, температура\_колонки: 40°C; время удерживания=4,635 мин.

[585] **Пример 95. Синтез (S\*)-(9-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 142) и (R\*)-(9-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 143)**



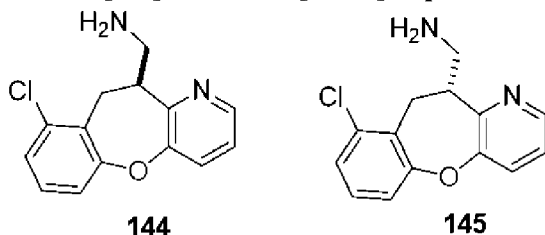
[586] Соединение **142** и соединение **143** получали с применением процедуры

метилирования, аналогичной описанной в примере 63.

[587] Соединение **142**. MS (ESI): *масса/заряд* 255 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,46-8,41 (m, 1H), 7,99-7,82 (m, 1H), 7,59-7,47 (m, 1H), 7,17-7,06 (m, 3H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,33-3,11 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: название колонки: AD-3 4,6 \* 100 мм, 3 мкм, способ регистрации данных: AD 15% B1, совместный растворитель: MeOH [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в MeOH)], расход: 3,0 мл/мин, противодействие: 2000 фунтов/кв. дюйм, температура колонки: 40°C, время удерживания: 1,617 мин.

[588] Соединение **143**. MS (ESI): *масса/заряд* 255 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,47-8,42 (m, 1H), 8,00-7,83 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 3H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,31-3,12 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: название колонки: AD-3 4,6 \* 100 мм 3 мкм, способ обработки: AS1; способ регистрации данных: AD 15% B1; флакон: 2:В,2; совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; объем введения: 5,00 мкл; название канала: PDA Ch2 214 нм и 4,8 нм; время прогона: 6,0 минуты; описание канала обработки: PDA Ch2 214 нм и 4,8 нм; расход: 3,0 мл/мин; температура: 40°C; время удерживания=2,172 мин.

[589] **Пример 96. Синтез (S\*)-(9-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-в]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 144) и (R\*)-(9-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-в]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 145)**



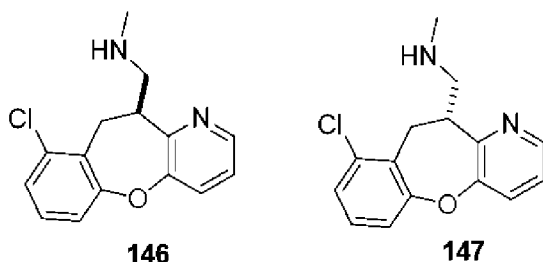
[590] Соединение **144** и соединение **145** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 80.

[591] Соединение **144**. (ESI): *масса/заряд*=261 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,52 (dd, *J*=4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,01 (dd, *J*=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, *J*=8,4, 5,2 Гц, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 3,98-3,97 (m, 1H), 3,58-3,35 (m, 4H). Хиральная аналитическая колонка: OZ (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); способ регистрации данных: OZ 30% B2; совместный растворитель: этанол [1% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], температура: 40°C; расход: 3,0 мл/мин. Время удерживания: 2,016 мин.

[592] Соединение **145**. MS (ESI): *масса/заряд*=261[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (dd, *J*=4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,04 (dd, *J*=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,65 (dd, *J*=8,4, 4,8 Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 3H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,58-3,34 (m, 4H). Хиральная аналитическая колонка: OZ (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); способ регистрации данных: OZ 30% B2; совместный растворитель: этанол [1% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], температура: 40°C; расход: 3,0 мл/мин. Время удерживания: 2,333 мин.

[593] **Пример 97. Синтез (S\*)-(9-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-**

**в)пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 146) и (R\*)-(9-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-в]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 147)**



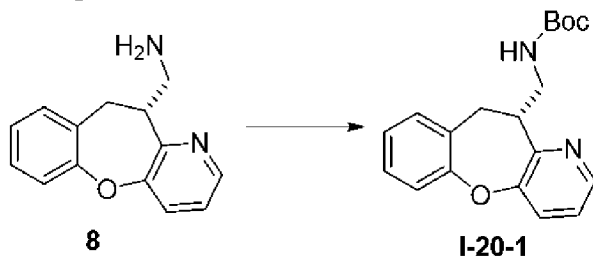
[594] Соединение **146** и соединение **147** получали с применением процедуры метилирования, аналогичной описанной в примере 63.

[595] Соединение **146**. (ESI): *масса/заряд*=275 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,52 (dd, *J*=4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,01 (dd, *J*=8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, *J*=8,4, 4,8 Гц, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 4,03-4,01 (m, 1H), 3,61-3,46 (m, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,83 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IG (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); способ регистрации данных: 35% В1; совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], температура: 40°C; расход: 3,0 мл/мин. Время удерживания: 1,118 мин.

[596] Соединение **147**. (ESI): *масса/заряд*=275 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (dd, *J*=4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,03 (dd, *J*=8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,64 (dd, *J*=8,4, 4,8 Гц, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,61-3,46 (m, 3H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,83 (s, 3H). Хиральная аналитическая колонка: IG (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); способ регистрации данных: 35% В1; совместный растворитель: метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)], температура: 40°C; расход: 3,0 мл/мин. Время удерживания: 1,496 мин.

[597] **Пример 98. Синтез (R\*)-(8-бром-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-в]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 148)**

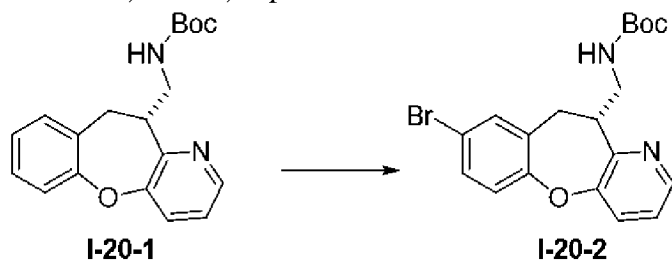
*Получение трет-бутил-(R\*)-((10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-в]пиридин-11-ил)метил)карбамата*



[598] К раствору соединения **8** (2,1 г, 7,07 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,31 г, 10,6 ммоль) и триэтиламин (1,42 г, 14,1 ммоль) при температуре окружающей среды. Затем смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли воду (20 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу промывали дихлорметаном (2 × 20 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную

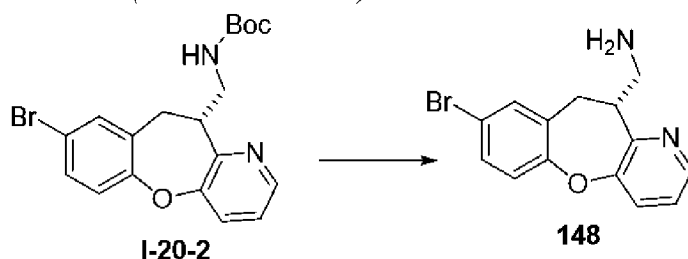
смесь очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением **I-20-1** в виде бесцветного масла. 1,8 г. Выход: 67%. MS (ESI): *масса/заряд* 327 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение трет-бутил-(R\*)-((8-бром-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-b]тиридин-11-ил)метил)карбамата*



[599] К раствору **I-20-1** (400 мг, 1,23 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) добавляли Br<sub>2</sub> (224 мг, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения добавляли этилацетат (20 мл) в реакционный сосуд и полученную смесь переносили в делительную воронку. Органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия (2 × 10 мл) и насыщенным водным солевым раствором (2 × 5 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением **I-20-2** (200 мг, выход: 40%) в виде белого твердого вещества. (ESI) *масса/заряд*: 405 [M+H]<sup>+</sup>.

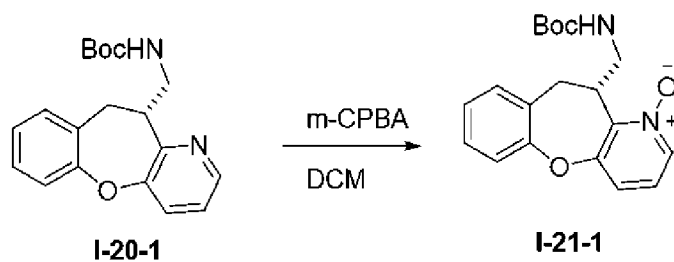
*Синтез (R\*)-(8-бром-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-b]тиридин-11-ил)метанамина (соединения 148)*



[600] Раствор соединения **I-20-2** (200 мг, 0,5 ммоль) в 3 М хлороводород/метанол (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения смесь выпаривали *in vacuo* до сухого состояния и затем лиофилизировали с получением соединения **148**. MS (ESI) *масса/заряд*: 305 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50-8,43 (m, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 1H), 3,43-3,20 (m, 5H).

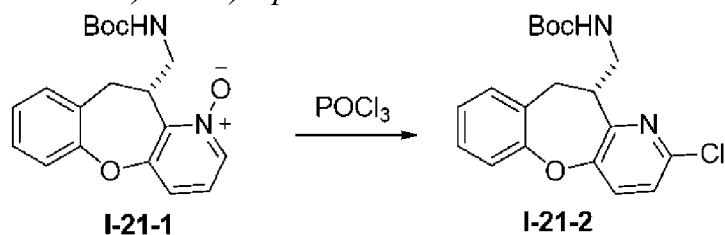
[601] **Пример 99. Синтез (R\*)-(2-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 149)**

*Получение (R\*)-11-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-b]тиридин 1-оксида*



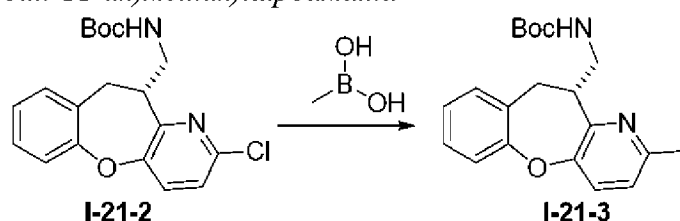
[602] К раствору **I-20-1** (1,5 г, 4,59 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (1,58 г, 9,18 ммоль) при температуре окружающей среды. Затем смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (50 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью дихлорметана (2 × 30 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением **I-21-1** (1,2 г, выход: 59%) в виде желтого масла. MS (ESI): *масса/заряд* 343 [M+H]<sup>+</sup>.

*Получение трет-бутил-(R\*)-((2-хлор-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-b]тиридин-11-ил)метил)карбамата*



[603] В реакционный сосуд **I-21-1** (1,1 г, 3,21 ммоль) медленно добавляли фосфорилтрихлорид (20 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После концентрирования 1 М водный гидроксид натрия (10 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (1,05 г, 4,8 ммоль) добавляли в реакционный сосуд и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Слои разделяли и водную фазу промывали с помощью дихлорметана (3 × 30 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (85%) и этилацетата (15%) с получением **I-21-2** (170 мг, выход: 12%) в виде желтого масла. MS (ESI): *масса/заряд* 361 [M+H]<sup>+</sup>.

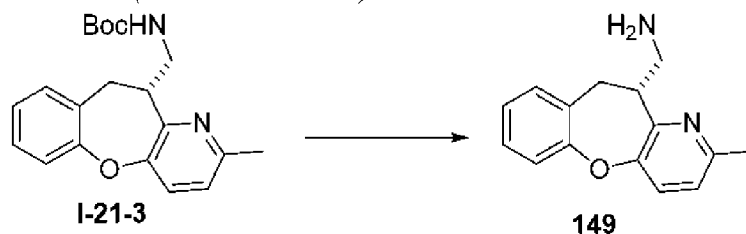
*Получение трет-бутил-(R\*)-((2-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксетино[3,2-b]тиридин-11-ил)метил)карбамата*





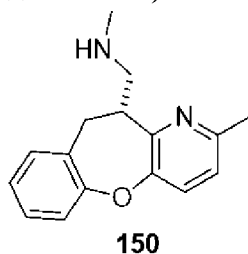
[604] К раствору **I-21-2** (170 мг, 471 мкмоль) в 1,4-диоксан/вода (1:1, 5 мл) добавляли метилбороновую кислоту (56,3 мг, 942 мкмоль), комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) и дихлорметана (76,3 мг, 94,2 мкмоль) и карбонат калия (130 мг, 942 мкмоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Затем смесь перемешивали при 100°C при микроволновом излучении в течение 2 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли воду (10 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением **I-21-3** (120 мг, выход: 67%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): *масса/заряд* 341 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез* (R\*)-(2-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метанамина (соединения **149**)



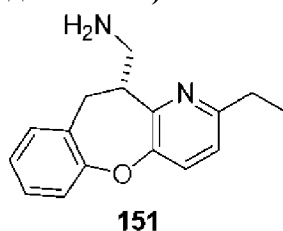
[605] Раствор **I-21-3** (120 мг, 352 мкмоль) в 4 М хлороводород/этилацетат (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После концентрирования остаток промывали с помощью этилацетата (3 × 2 мл). Твердое вещество высушивали на лиофилизаторе. Получали соединение **149**. MS (ESI): *масса/заряд* 241 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,12 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,64 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,41 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,23 (t, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,03-4,01 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,34-3,15 (m, 3H), 2,74 (s, 3H).

[606] **Пример 100. Синтез (R\*)-(2-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)-*N*-метилметанамина (соединения **150**)**



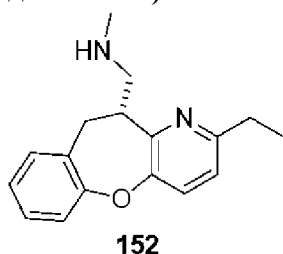
[607] Соединение **150** получали с применением процедуры метилирования, аналогичной описанной в примере 63. (ESI) *масса/заряд*=255[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, *J*=6,5 Гц, 1H), 7,40-7,14 (m, 3H), 4,19 (s, 1H), 3,61 (d, *J*=15,1 Гц, 1H), 3,40 (dd, *J*=12,7, 5,0 Гц, 1H), 3,30-3,23 (m, , 2H), 2,79 (s, 6H).

[608] **Пример 101. Синтез (R\*)-(2-этил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 151)**



[609] Соединение **151** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 99. MS (ESI) *масса/заряд*: 255,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,08 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,64 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,39 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,22 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,54 (dd, *J*=15,1, 3,3 Гц, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 2H), 3,03 (q, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,37 (t, *J*=7,6 Гц, 3H).

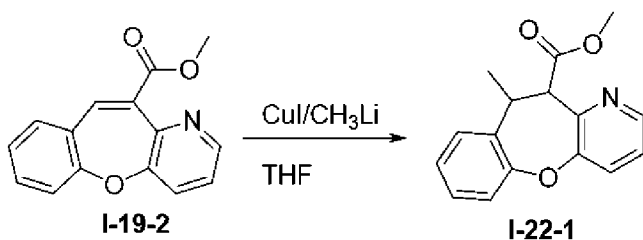
[610] **Пример 102. Синтез (R\*)-(2-этил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 152)**



[611] Соединение **152** получали с применением процедуры метилирования, аналогичной таковой в примере 63. MS (ESI) *масса/заряд*: 269,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,68 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,41 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,32 (ddd, *J*=13,7, 8,1, 4,1 Гц, 2H), 7,23 (td, *J*=7,3, 1,6 Гц, 1H), 4,09 (dd, *J*=6,5, 3,3 Гц, 1H), 3,55 (dd, *J*=15,2, 3,3 Гц, 1H), 3,40 (dd, *J*=13,0, 6,6 Гц, 1H), 3,29-3,19 (m, 2H), 3,06 (q, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,39 (t, *J*=7,6 Гц, 3H).

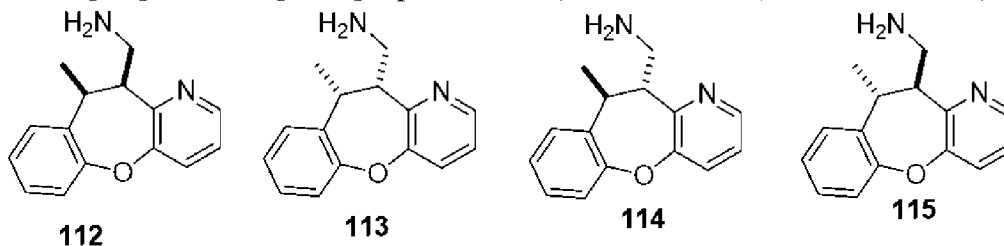
[612] **Пример 103. Синтез ((10S\*,11S\*)-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 112), ((10R\*,11R\*)-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (113), ((10S\*,11R\*)-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (114) и ((10R\*,11S\*)-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)метанамина (115)**

*Синтез метил-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-карбоксилата*



[613] К раствору йодида меди (7,86 г, 41,3 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) медленно добавляли метиллитий (1,8 г, 82,7 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли метилбензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-карбоксилат (3,5 г, 13,8 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) в смесь и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный хлорид аммония (50 мл) в реакционный сосуд и полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с градиентным элюированием от петролейного эфира (100%) и этилацетата (0%) до петролейного эфира (80%) и этилацетата (20%) с получением метил-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-карбоксилата **I-22-1**. MS (ESI): *масса/заряд* 270 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез ((10S\*,11S\*)-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 112), ((10R\*,11R\*)-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино-[3,2-*b*]-пиридин-11-ил)метанамина (соединения 113), ((10S\*,11R\*)-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 114) и ((10R\*,11S\*)-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-*b*]пиридин-11-ил)метанамина (соединения 115)*



[614] Соединение **112**, соединение **113**, соединение **114** и соединение **115** получали с применением процедуры, аналогичной описанной в примере 80, из **I-22-1**.

[615] Соединение **112**. MS (ESI): *масса/заряд* 241 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,48 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,95 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,35-7,19 (m, 4H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 2H), 1,26 (d, *J*=6,8 Гц, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=90: 10; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=9,064 мин.

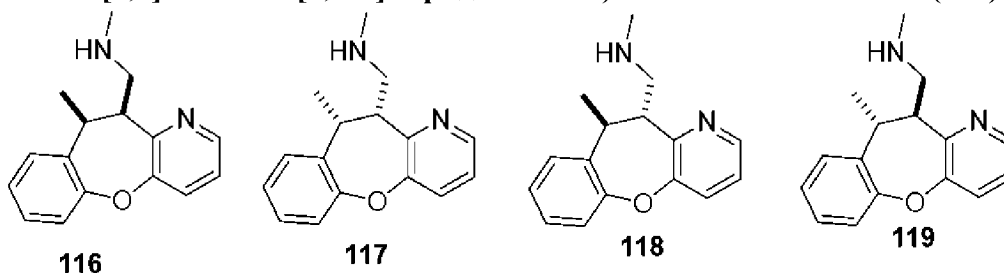
[616] Соединение **113**. MS (ESI): *масса/заряд* 241 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,48 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,95 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,35-7,19 (m, 4H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 2H), 1,24 (d, *J*=6,8 Гц, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=90: 10; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=11,478 мин.

[617] Соединение **114**. MS (ESI): *масса/заряд* 241 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц,

CD<sub>3</sub>OD): 8,64-8,62 (m, 1H), 8,31-8,27 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,25 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,54-3,53 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 2H), 1,35 (d,  $J=5,6$  Гц, 3H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=90: 10; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; объем введения: 5 мкл; время удерживания=5,864 мин.

[618] Соединение **115**. MS (ESI): *масса/заряд* 241 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,64-8,62 (m, 1H), 8,31-8,27 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,25 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,54-3,53 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 2H), 1,35 (d,  $J=5,6$  Гц, 3H). Хиральная аналитическая колонка: OJ-H (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,11% DEA):этанол (0,1% DEA)=90: 10; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; объем введения: 5 мкл; время удерживания=10,596 мин.

[619] **Пример 104. Синтез ((10S\*,11S\*)-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (соединения 116), ((10R\*,11R\*)-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (117), ((10S\*,11R\*)-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (118) и ((10R\*,11S\*)-10-метил-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-11-ил)-N-метилметанамина (119)**



[620] Соединение **116**, соединение **117**, соединение **118**, соединение **119** получали с применением процедуры метилирования, аналогичной описанной в примере 63.

[621] Соединение **116**. MS (ESI): *масса/заряд* 255 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,46 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,86 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,34-7,18 (m, 4H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,24 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H 15% метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; температура: 40°C; расход: 4,0 мл/мин; время удерживания=1,59 мин.

[622] Соединение **117**. MS (ESI): *масса/заряд* 255 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,46 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,86 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,34-7,18 (m, 4H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,24 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H). Хиральная аналитическая колонка: AD-H 15% метанол [0,2% NH<sub>3</sub> (7 М в метаноле)]; температура: 40°C; расход: 4,0 мл/мин; время удерживания=2,15 мин.

[623] Соединение **118**. MS (ESI): *масса/заряд* 255 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,67 (dd,  $J=5,2, 1,2$  Гц, 1H), 8,34 (dd,  $J=8,8, 1,2$  Гц, 1H), 7,96 (dd,  $J=8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,37-3,32 (m,

2H), 2,74 (s, 3H), 1,33 (d,  $J=7,6$  Гц, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70: 30; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=5,540 мин.

[624] Соединение **119**. MS (ESI): *масса/заряд* 255 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8,67 (dd,  $J=5,2, 1,2$  Гц, 1H), 8,34 (dd,  $J=8,8, 1,2$  Гц, 1H), 7,96 (dd,  $J=8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,33 (d,  $J=7,6$  Гц, 3H). Хиральная аналитическая колонка: АУ-Н (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=70: 30; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин; длина волны: 214 нм и 254 нм; прибор: SHIMADZU; время удерживания=10,596 мин. Хиральная аналитическая колонка: IA (250 \* 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):этанол (0,1% DEA)=90: 10; температура: 40°C; расход: 1,0 мл/мин. Время удерживания: 6,255 мин.

#### *Клеточные анализы*

[625] Иллюстративные соединения, раскрытые в данном документе, тестировали в функциональных клеточных анализах в отношении агонизма TAAR1, антагонизма 5-HT<sub>2A</sub> и/или антагонизма 5-HT<sub>7</sub>.

#### **Протокол анализа агонизма TAAR1: анализ HTRF cAMP в отношении Gs-связанного рецептора TAAR1 (Euroscreen FAST-0987C)**

[626] Клетки CHO-K1, экспрессирующие рецепторы TAAR1 человека, предварительно выращенные перед тестом в средах без антибиотика, отделяли путем осторожного промывания с помощью PBS-EDTA (5 mM EDTA), выделяли путем центрифугирования и ресуспендировали в аналитическом буфере (буфер HEPES Кребса-Рингера: 5 mM KCl, 1,25 mM MgSO<sub>4</sub>, 124 mM NaCl, 25 mM HEPES, 13,3 mM глюкозы, 1,25 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,45 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,5 г/л BSA, дополненный 1 mM изобутилметилксантином).

[627] Кривые доза-ответ получали параллельно с эталонным соединением, тирамином.

[628] Для теста в отношении агониста TAAR1 (проводимого в 384-луночном планшете): 5 мкл клеток (приблизительно 3000 клеток) смешивали с 5 мкл тестового соединения, разбавленного в аналитическом буфере, и затем инкубировали в течение приблизительно 30 минут при приблизительно комнатной температуре. После добавления буфера для лизиса, содержащего реагенты для обнаружения, представляющие собой cAMP-d2 и антитело к cAMP с криптатом, планшеты инкубировали в течение приблизительно 1-часовой инкубации при приблизительно комнатной температуре и измеряли флуоресцентные соотношения в соответствии со спецификациями изготовителя с применением набора для HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением) (набор для динамического анализа cAMP Gs, Cisbio Bioassays, 62AM4PEJ).

[629] Соединения тестировали при следующих наномолярных концентрациях в двух повторностях: 0,3 нМ, 1 нМ, 3 нМ, 10 нМ, 30 нМ, 100 нМ, 300 нМ, 1000 нМ, 3000 нМ и 10000 нМ.

[630] Результаты анализа в отношении агонизма TAAR1 приведены в таблице 1. Соединения “А” характеризовались  $EC_{50}$ , составляющей менее 1 мкМ, в анализе в отношении агонизма TAAR1; соединения “В” характеризовались  $EC_{50}$ , составляющей от 1 мкМ до менее чем 10 мкМ в анализе в отношении агонизма TAAR1; и соединения “С” характеризовались  $EC_{50}$ , составляющей 10 мкМ или больше, в анализе в отношении агонизма TAAR1.

#### **Протокол анализа антагонизма 5HT<sub>2A</sub> (Euroscreen FAST-0505I)**

[631] Клетки CHO-K1, экспрессирующие рецептор 5-HT<sub>2A</sub> человека, выращенные до середины фазы логарифмического роста в питательной среде без антибиотиков, отделяли с помощью PBS-EDTA, центрифугировали и ресуспендировали в стимулирующем буфере набора IP-One Gq kit (Cisbio Bioassays, 62IPAPES).

[632] Для тестирования антагониста в 384-луночном планшете 5 мкл клеток (20000 клеток) смешивали с 5 мкл смеси тестового соединения и эталонного агониста (для конечной аналитической концентрации, соответствующей ее  $EC_{80}$ ), разбавленных в стимулирующем буфере. Планшет инкубировали в течение 60 минут при 37°C в влажной атмосфере из 95% воздуха с 5% CO<sub>2</sub>, затем добавляли 5 мкл реагентов для обнаружения, представляющих собой IP1-d2 и антитело к IP1 с криплатом, в каждую лунку, планшеты инкубировали в течение приблизительно 1 часа при приблизительно комнатной температуре. Флуоресцентные соотношения измеряют в соответствии со спецификациями изготовителя (набор IP-One Gq (Cisbio Bioassays, 62IPAPES)).

[633] Кривые доза-ответ получали параллельно с эталонными соединениями (например, α-метил-5-НТ). Соединения тестировали при следующих наномолярных концентрациях в двух повторностях: 0,3 нМ, 1 нМ, 3 нМ, 10 нМ, 30 нМ, 100 нМ, 300 нМ, 1000 нМ, 3000 нМ и 10000 нМ

[634] Результаты анализа в отношении антагонизма 5HT<sub>2A</sub> приведены в таблице 1. Соединения “А” характеризовались  $IC_{50}$ , составляющей менее 1 мкМ, в анализе в отношении антагонизма 5HT<sub>2A</sub>; соединения “В” характеризовались  $IC_{50}$ , составляющей от 1 мкМ до менее чем 10 мкМ в анализе в отношении антагонизма 5HT<sub>2A</sub>; и соединения “С” характеризовались  $IC_{50}$ , составляющей 10 мкМ или больше, в анализе в отношении антагонизма 5HT<sub>2A</sub>.

#### **Протокол анализа антагонизма 5HT<sub>7</sub> (Euroscreen FAST-0499C)**

[635] Клетки CHO-K1, экспрессирующие рецептор 5-HT<sub>7</sub> человека, предварительно выращенные перед тестом в средах без антибиотика, отделяли путем осторожного промывания с помощью PBS-EDTA (5 мМ EDTA), выделяли путем центрифугирования и ресуспендировали в аналитическом буфере (буфер HEPES Кребса-Рингера: 5 мМ KCl, 1,25 мМ MgSO<sub>4</sub>, 124 мМ NaCl, 25 мМ HEPES, 13,3 мМ глюкозы, 1,25 мМ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,45 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,5 г/л BSA, дополненный 1 мМ IBMX).

[636] Кривые доза-ответ получали параллельно с эталонными соединениями (например, 5-карбоксамидотриптамином (5-СТ)).

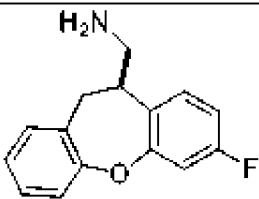
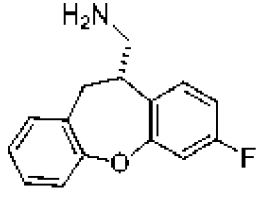
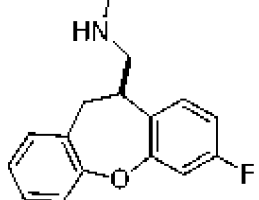
[637] Для тестирования антагониста в 384-луночном планшете 5 мкл клеток (3000

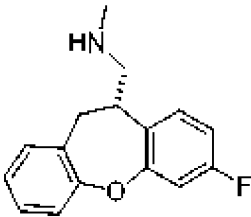
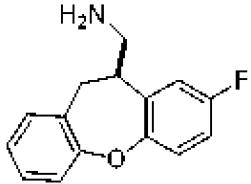
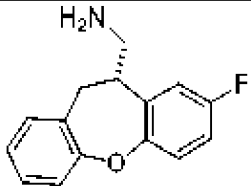
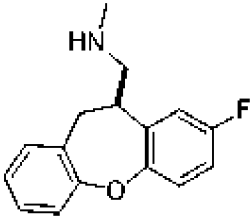
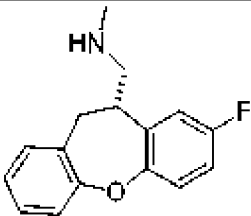
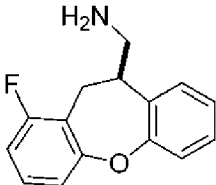
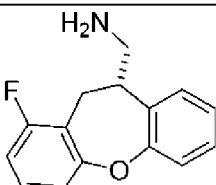
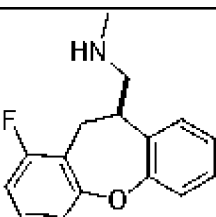
клеток) смешивали с 5 мкл смеси тестового соединения и эталонного агониста (для конечной аналитической концентрации, соответствующей ее  $EC_{80}$ ), разбавленных в аналитическом буфере. Планшет затем инкубировали в течение приблизительно 30 минут при приблизительно комнатной температуре. После добавления буфера для лизиса, содержащего реагенты для обнаружения, представляющие собой cAMP-d2 и антитело к cAMP с криплатом, планшеты инкубировали в течение приблизительно 1 часа при приблизительно комнатной температуре и измеряли флуоресцентные соотношения в соответствии со спецификациями изготовителя (набор для HTRF: набор для динамического анализа cAMP Gs, Cisbio Bioassays, 62AM4PEJ).

[638] Соединения тестировали при следующих наномолярных концентрациях в двух повторностях: 0,3 нМ, 1 нМ, 3 нМ, 10 нМ, 30 нМ, 100 нМ, 300 нМ, 1000 нМ, 3000 нМ и 10000 нМ.

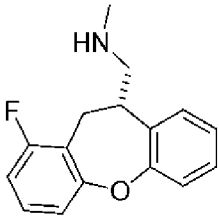
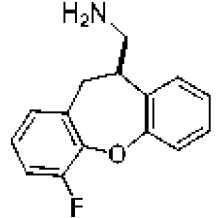
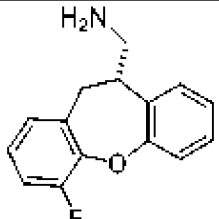
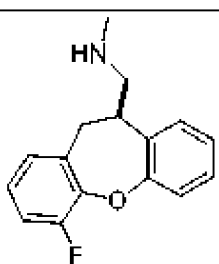
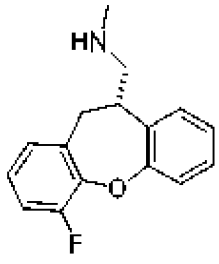
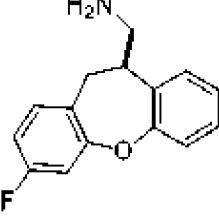
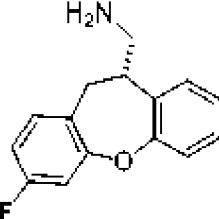
[639] Результаты анализа в отношении антагонизма  $5HT_7$  приведены в таблице 1. Соединения “А” характеризовались  $IC_{50}$ , составляющей менее 1 мкМ, в анализе в отношении антагонизма  $5HT_7$ ; соединения “В” характеризовались  $IC_{50}$ , составляющей от 1 мкМ до менее чем 10 мкМ в анализе в отношении антагонизма  $5HT_7$ ; и соединения “С” характеризовались  $IC_{50}$ , составляющей 10 мкМ или больше, в анализе в отношении антагонизма  $5HT_7$ .

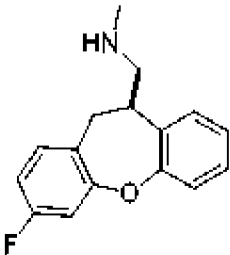
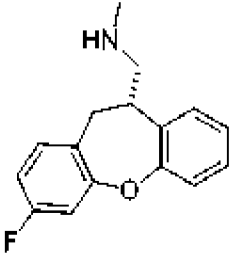
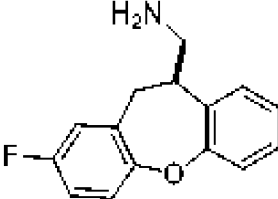
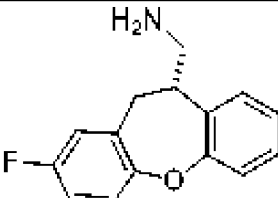
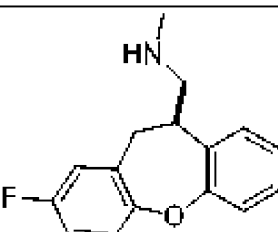
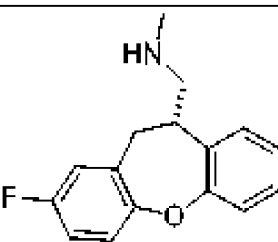
**Таблица 1. Функциональные клеточные анализы в отношении агонизма TAAR1, антагонизма  $5-HT_{2A}$  и/или антагонизма  $5-HT_7$ .** “А”= $EC_{50}$  (для TAAR1) или  $IC_{50}$  (для  $5-HT_{2A}$  или  $5-HT_7$ ), составляющая менее чем 1 мкМ; “В”= $EC_{50}$  или  $IC_{50}$ , составляющая более чем или равная 1 мкМ и менее чем 10 мкМ; “С”= $EC_{50}$  или  $IC_{50}$ , составляющая более чем или равная 10 мкМ.

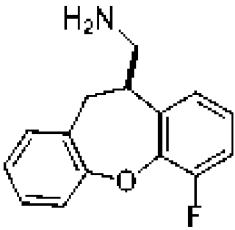
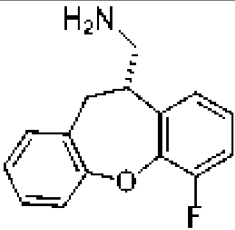
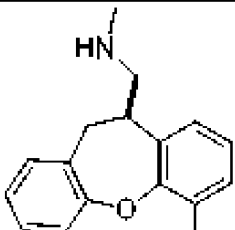
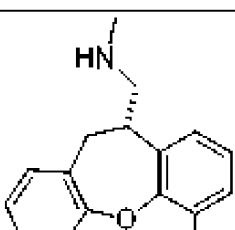
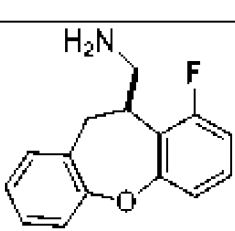
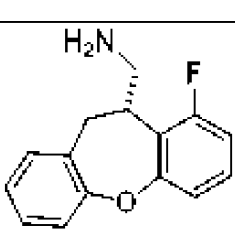
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 ( $EC_{50}$ )	$5-HT_{2A}$ ( $IC_{50}$ )	$5-HT_7$ ( $IC_{50}$ )
1		В	А	С
2		А	А	С
3		С	А	В

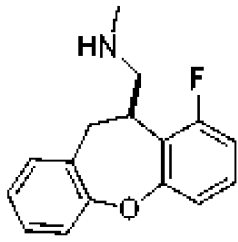
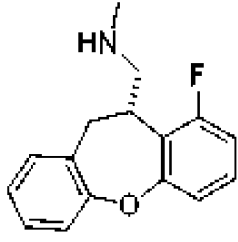
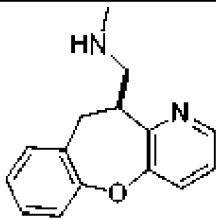
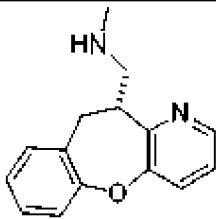
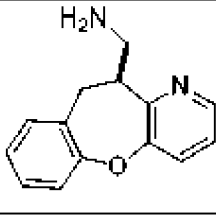
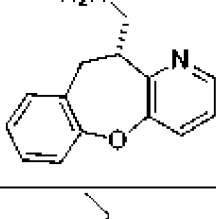
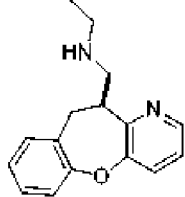
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
4		A	A	B
92		A	A	C
93		B		
94		A	A	B
95		B	A	B
80		A	A	C
81		A	A	C
82		A	A	B

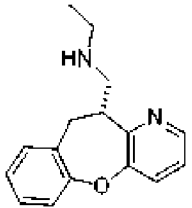
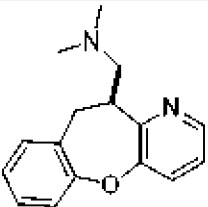
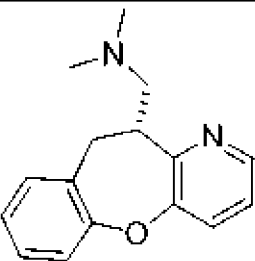
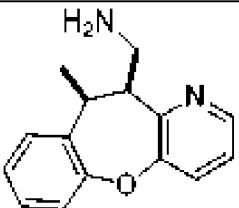
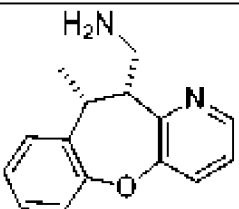
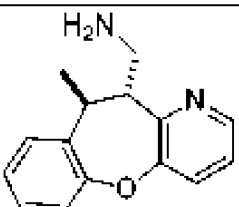
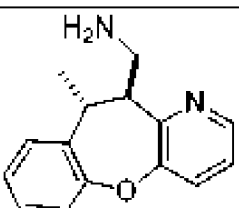


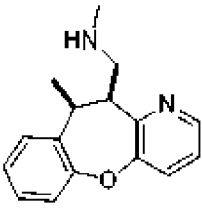
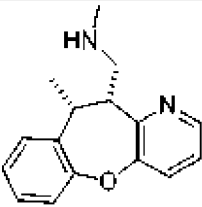
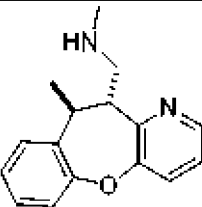
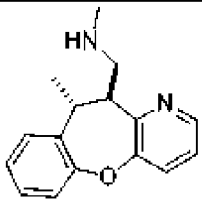
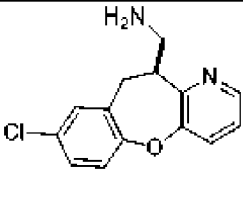
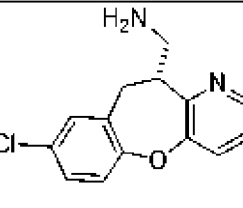
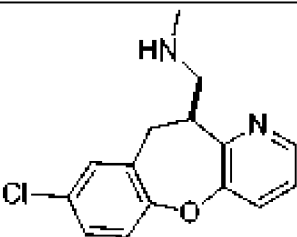
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
83		C	A	B
84		A	C	C
85		A	B	C
86		A	A	B
87		A	A	B
88		B		
89		A	A	C

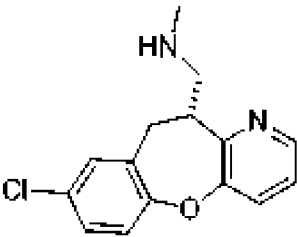
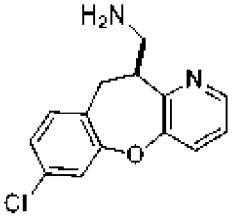
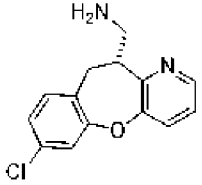
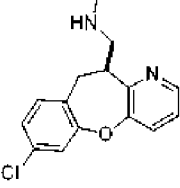
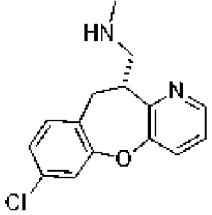
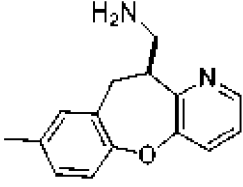
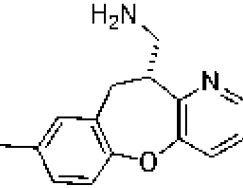
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
90		C	A	B
91		A	A	A
96		A	A	C
97		C		
98		A	A	B
99		C		

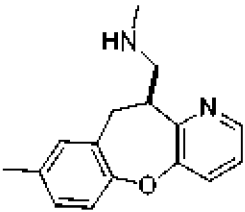
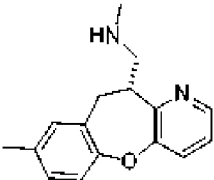
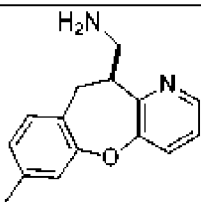
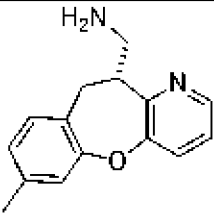
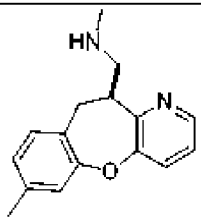
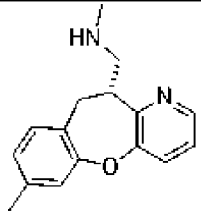
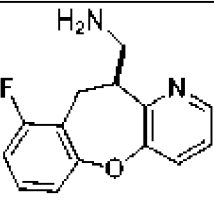
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
100		A	A	C
101		A	C	C
102		A	A	C
103		B		
104		A	B	C
105		B	C	C

№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
106		A	A	C
107		C	B	C
5		A	A	A
6		A	B	C
7		A	C	B
8		A	C	C
108		A		

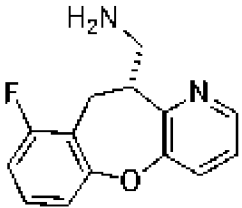
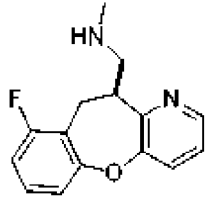
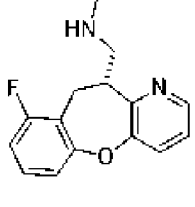
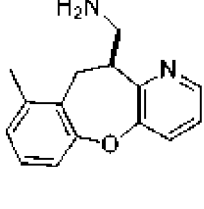
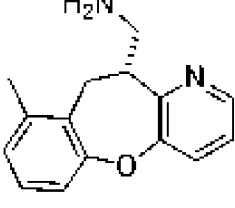
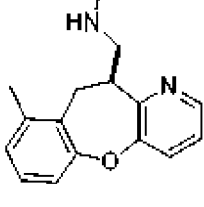
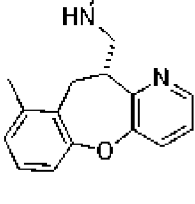
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
109		A	B	C
110		C		
111		A	B	C
112		A	C	C
113		C		
114		A	B	C
115		B	C	C

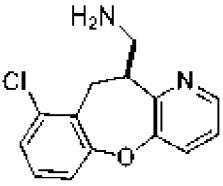
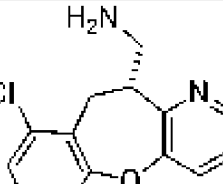
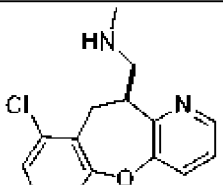
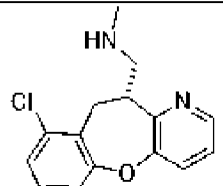
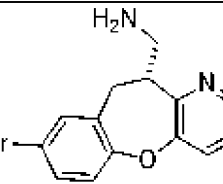
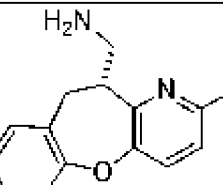
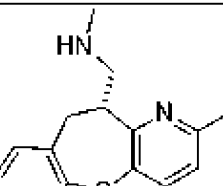
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
116		A	B	C
117		C		
118		A	B	C
119		B	B	C
120		A	B	C
121		A	A	A
122		A	A	B

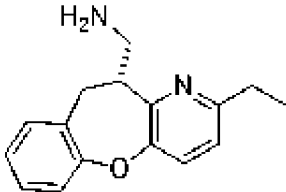
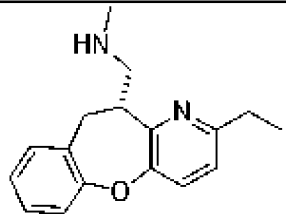
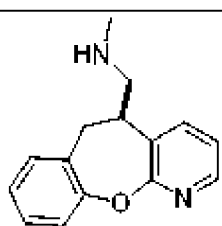
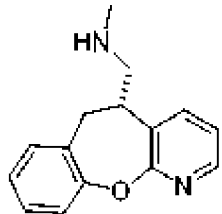
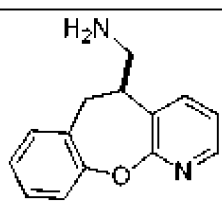
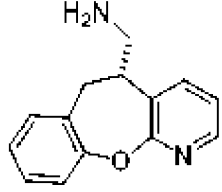
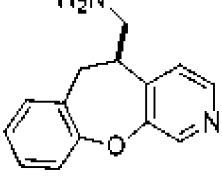
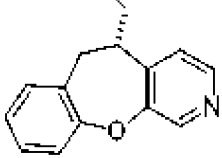
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
123		A	A	A
124		A	B	C
125		A	C	C
126		A	A	C
127		A	A	B
128		A	B	B
129		A	A	A

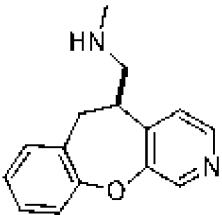
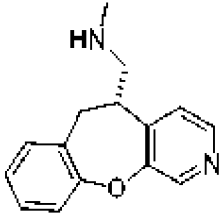
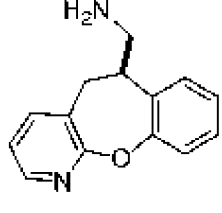
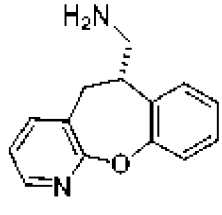
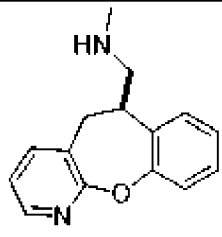
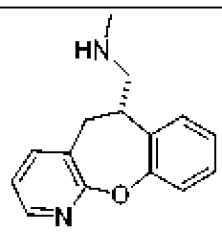
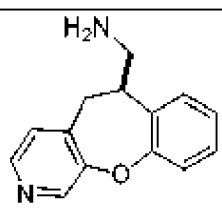
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
130		A	A	B
131		A	A	A
132		A	C	C
133		A	B	C
134		A	A	B
135		A	A	B
136		A	B	C

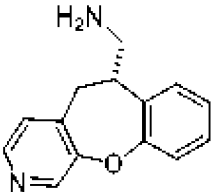
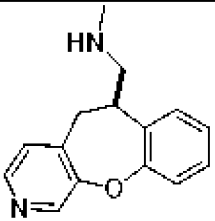
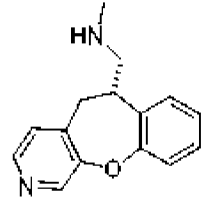
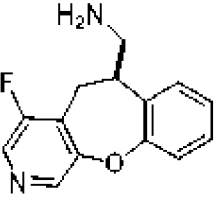
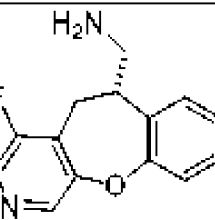
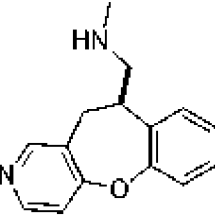
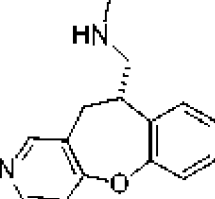


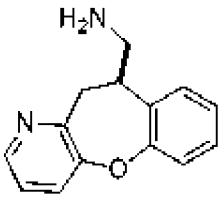
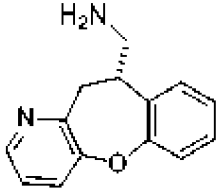
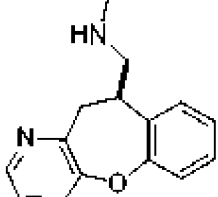
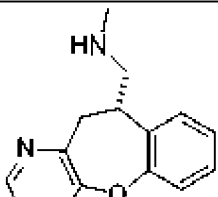
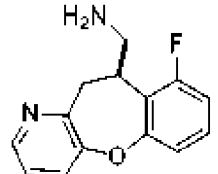
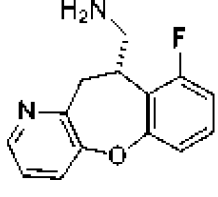
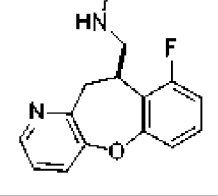
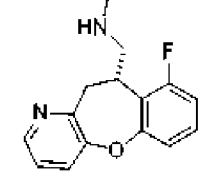
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
137		A	C	C
138		A	A	C
139		B		
140		A	C	C
141		A	A	C
142		B		
143		A	A	C

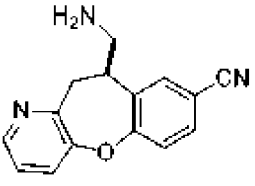
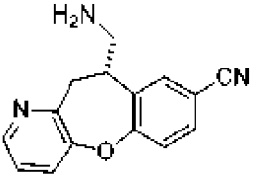
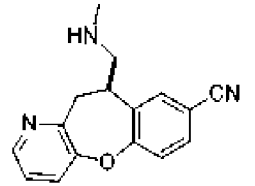
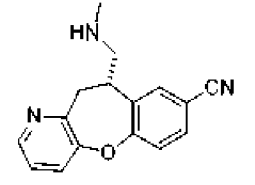
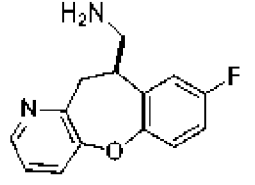
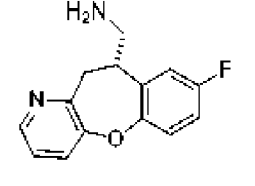
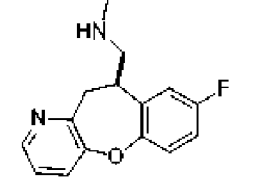
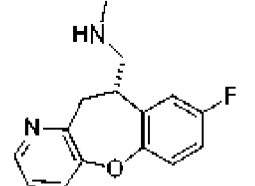
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
144		A	A	C
145		A	A	C
146		C		
147		A	A	C
148		A		
149		A	A	C
150		A	A	B

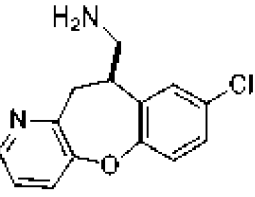
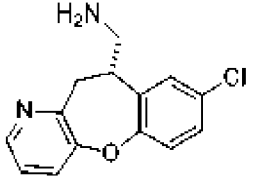
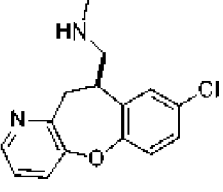
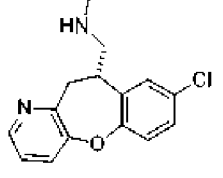
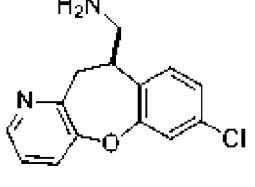
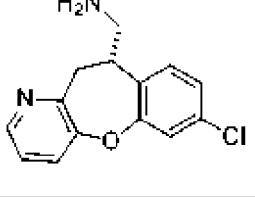
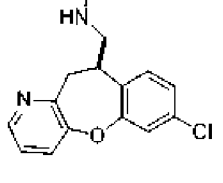
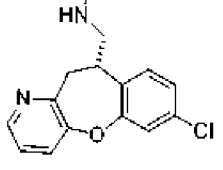
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
151		A	A	C
152		A	A	B
9				
10				
11				
12				
13				
14				

№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
15				
16				
17		A	A	C
18		C	C	C
19		B	B	C
20		C	C	C
21		A	B	C

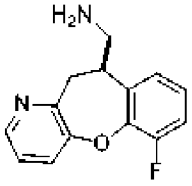
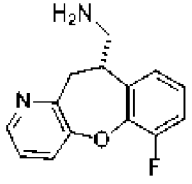
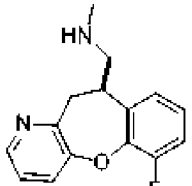
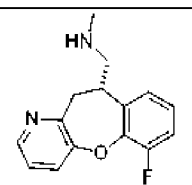
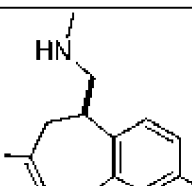
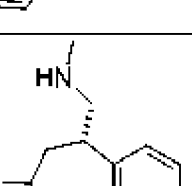
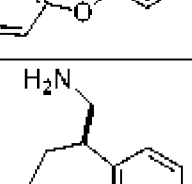
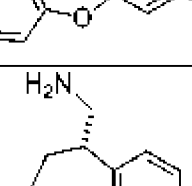
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
22		B	B	C
23		A	A	A
24		C	A	B
153		A	A	C
154		C	B	C
27				
28				

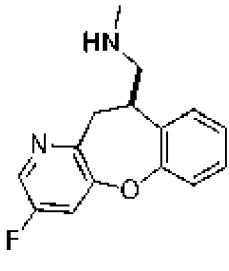
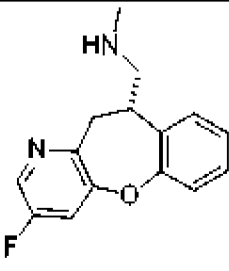
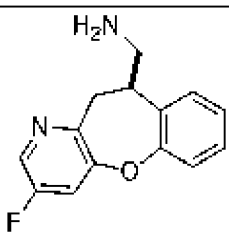
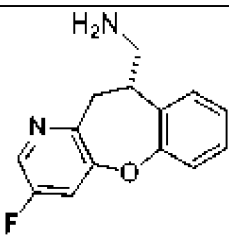
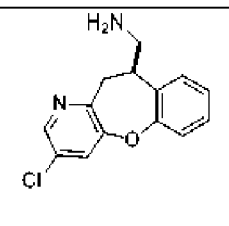
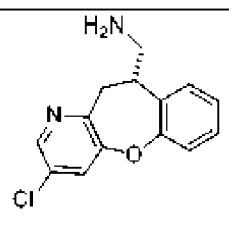
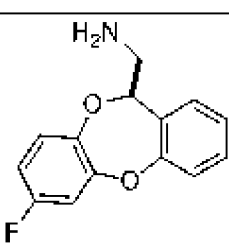
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
29		B	B	C
30		A	B	C
31		C	A	C
32		A	A	C
155		B		
156		A	C	C
157		C		
158		B	C	C

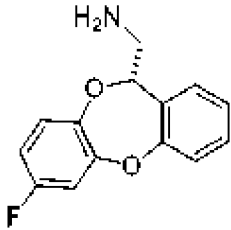
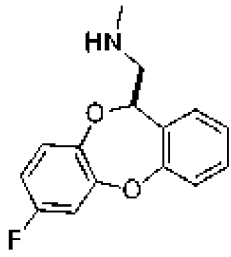
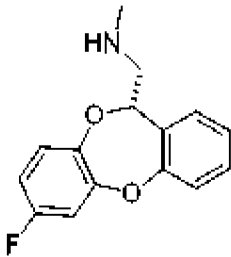
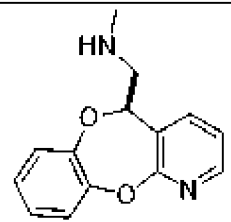
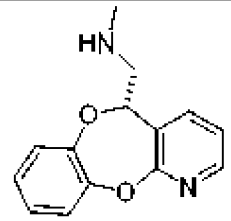
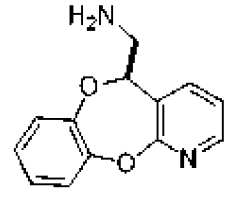
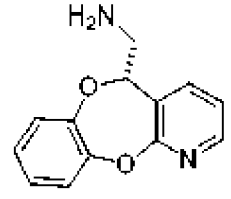
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
159		B	C	C
160		A	A	B
161		C	B	C
162		C	B	C
163		B	B	C
164		A	B	C
165		C	A	C
166		A	A	B

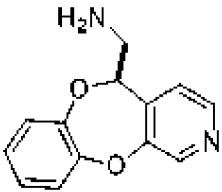
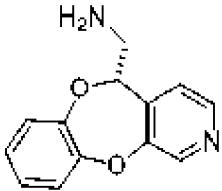
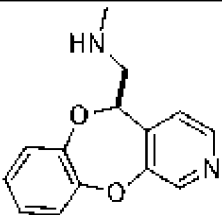
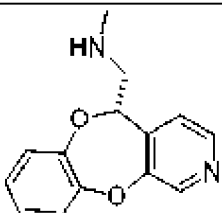
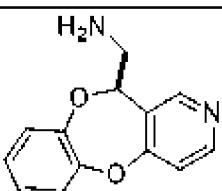
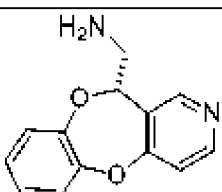
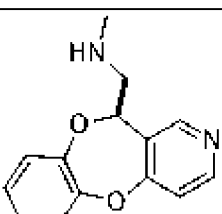
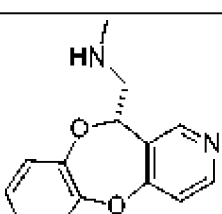
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
167		A	B	C
168		B		
169		C		
170		A	A	A
171		B	A	C
172		A	A	C
173		C	A	C
174		C	A	B

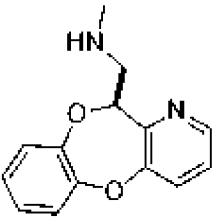
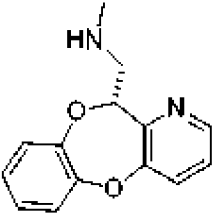
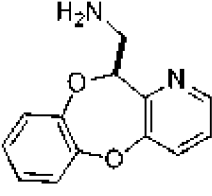
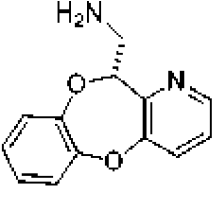
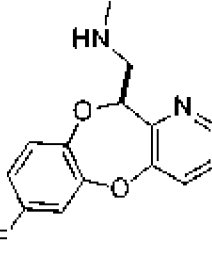
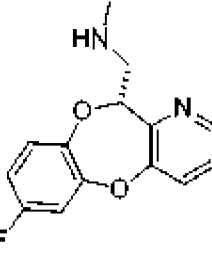
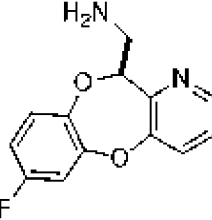


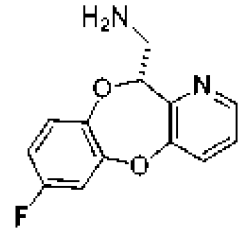
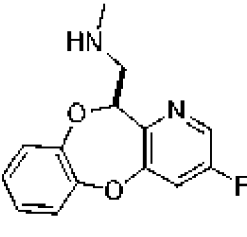
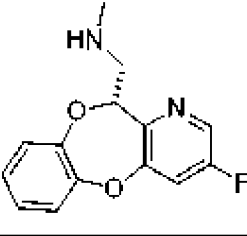
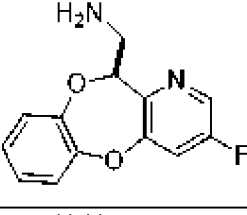
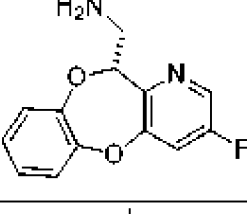
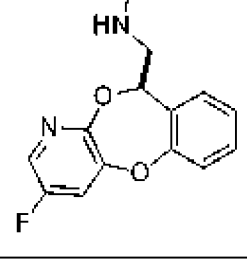
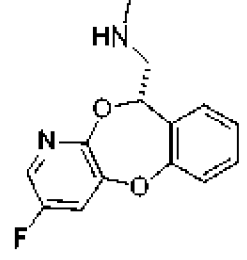
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
175		B		
176		A	C	C
177		C		
178		A		
33		C		
34		A		
35		B		
36		A	A	C

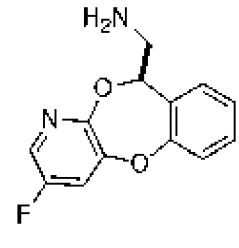
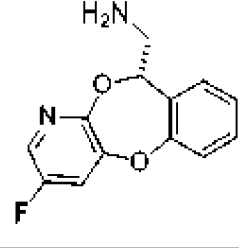
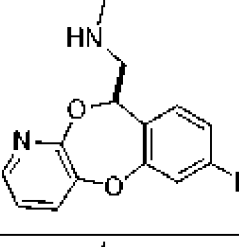
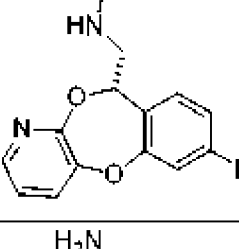
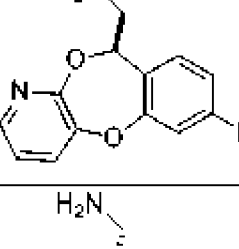
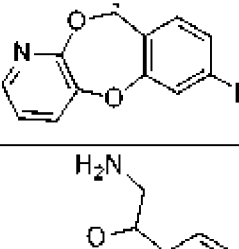

№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
37		C		
38		B	A	B
39		B	A	C
40		A	A	C
179		B	B	C
180		A	B	C
41		A	A	B

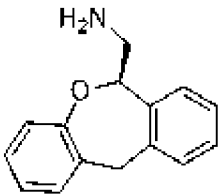
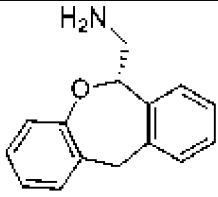
№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
42		A	A	C
43		A	A	A
44		A	A	A
45		C	B	C
46		B	B	C
47		B	C	C
48		B	C	C

№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
49		B	C	C
50		A	C	C
51		B	B	C
52		C	B	C
53		B	C	C
54		B	C	C
55		C	C	C
56		C	C	C

№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
57		A	B	C
58		A	B	B
59		A	C	C
60		A	C	C
61				
62				
63				

№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
64				
65				
66				
67				
68				
69				
70				

№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
71				
72				
73				
74				
75				
76				
77		A	B	C

№ соединения	Структура соединения	TAAR1 (EC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>2A</sub> (IC <sub>50</sub> )	5-HT <sub>7</sub> (IC <sub>50</sub> )
78				
79				

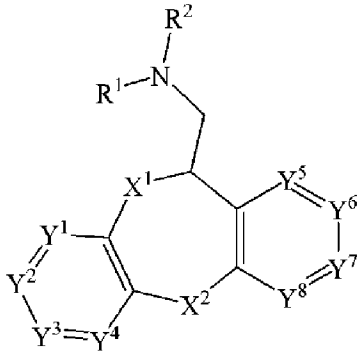
[640] Сведения из всех патентов, опубликованных заявок и литературных источников, процитированных в данном документе, включены посредством ссылки в своей полноте.

[641] В то время как иллюстративные варианты осуществления были конкретно продемонстрированы и описаны, специалисту в данной области техники будет понятно, что можно проводить в них различные изменения в форме и деталях без отступления от объема вариантов осуществления, охваченных прилагаемой формулой изобретения.



### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I,



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где  
один из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой O, а другой независимо представляет собой  $C(R^3)_2$  или O;

каждый  $R^3$  независимо представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_2-C_4)$ алкенил или  $(C_2-C_4)$ алкинил;

каждый из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  независимо представляет собой  $C(R^4)$  или N, и не более чем один из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  представляет собой N;

каждый  $R^4$  независимо представляет собой H, галоген, -CN,  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_2-C_4)$ алкенил,  $(C_2-C_4)$ алкинил,  $(C_1-C_4)$ галогеналкил,  $(C_1-C_4)$ алкокси или  $(C_1-C_4)$ галогеналкокси; и

каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $(C_2-C_4)$ алкенил.

2. Соединение по п. 1, где  $X^1$  представляет собой  $C(R^3)_2$ , и  $X^2$  представляет собой O.

3. Соединение по п. 1, где каждый из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой O.

4. Соединение по п. 1, где  $X^1$  представляет собой O, и  $X^2$  представляет собой  $C(R^3)_2$ .

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где каждый  $R^3$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_4)$ алкил.

6. Соединение по п. 5, где каждый  $R^3$  независимо представляет собой H или метил.

7. Соединение по п. 6, где каждый  $R^3$  представляет собой H.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где каждый из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7$  и  $Y^8$  представляет собой  $C(R^4)$ .

9. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $Y^1$  представляет собой N.

10. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $Y^2$  представляет собой N.

11. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $Y^3$  представляет собой N.

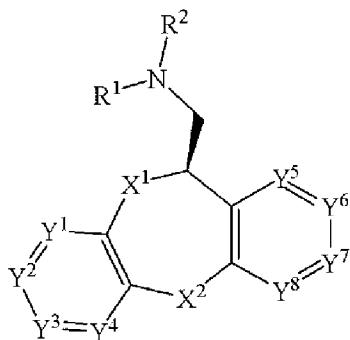
12. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $Y^4$  представляет собой N.

13. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $Y^5$  представляет собой N.

14. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $Y^6$  представляет собой N.

15. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $Y^7$  представляет собой N.

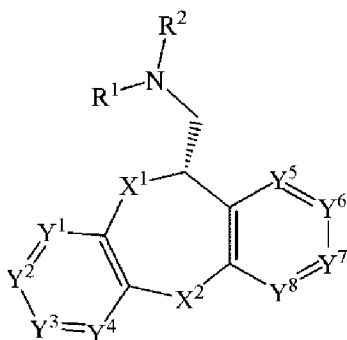
16. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $Y^8$  представляет собой N.
17. Соединение по любому из пп. 1-16, где каждый  $R^4$  независимо представляет собой H, галоген, -CN,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $(C_1-C_4)$ алкокси.
18. Соединение по п. 17, где каждый  $R^4$  независимо представляет собой H или галоген.
19. Соединение по п. 18, где каждый  $R^4$  независимо представляет собой H или F.
20. Соединение по п. 19, где каждый  $R^4$  представляет собой H.
21. Соединение по любому из пп. 1-16, где один  $R^4$  представляет собой галоген, а остальные представляют собой H.
22. Соединение по п. 21, где один  $R^4$  представляет собой F, а остальные представляют собой H.
23. Соединение по любому из пп. 1-22, где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_4)$ алкил.
24. Соединение по п. 23, где каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой H или метил.
25. Соединение по любому из пп. 1-23, где  $R^1$  представляет собой H, и  $R^2$  представляет собой  $(C_1-C_4)$ алкил.
26. Соединение по п. 25, где  $R^1$  представляет собой H, и  $R^2$  представляет собой метил.
27. Соединение по любому из пп. 1-26, характеризующееся формулой I(A),



Формула I(A)

или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по любому из пп. 1-26, характеризующееся формулой I(B),



Формула I(B)

или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по п. 1, п. 27 или п. 28, где

X<sup>1</sup> представляет собой C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> или O, и X<sup>2</sup> представляет собой O;

каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой H или метил;

каждый из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup> и Y<sup>8</sup> независимо представляет собой C(R<sup>4</sup>) или N, и не более чем один из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup> и Y<sup>8</sup> представляет собой N;

один R<sup>4</sup> представляет собой H, галоген, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, а остальные представляют собой H;

R<sup>1</sup> представляет собой H; и

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил.

30. Соединение по п. 29, где X<sup>1</sup> представляет собой C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, и X<sup>2</sup> представляет собой O.

31. Соединение по п. 29 или п. 30, где каждый R<sup>3</sup> представляет собой H.

32. Соединение по п. 29, где каждый из X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> представляет собой O.

33. Соединение по любому из пп. 29-32, где каждый из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup> и Y<sup>8</sup> представляет собой C(R<sup>4</sup>).

34. Соединение по любому из пп. 29-32, где один из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup> и Y<sup>8</sup> представляет собой N, а каждый из остальных представляет собой C(R<sup>4</sup>).

35. Соединение по п. 34, где один из Y<sup>1</sup>, Y<sup>3</sup> и Y<sup>5</sup> представляет собой N.

36. Соединение по п. 35, где Y<sup>1</sup> представляет собой N.

37. Соединение по п. 34, где один из Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup> и Y<sup>8</sup> представляет собой N.

38. Соединение по п. 35 или п. 37, где Y<sup>5</sup> представляет собой N.

39. Соединение по любому из пп. 29-38, где каждый R<sup>4</sup> представляет собой H.

40. Соединение по любому из пп. 29-38, где один R<sup>4</sup> представляет собой галоген, -CN или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, а остальные представляют собой H.

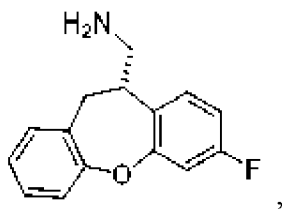
41. Соединение по п. 40, где один R<sup>4</sup> представляет собой фтор, хлор, бром, метил, этил или циано, а остальные представляют собой H.

42. Соединение по любому из пп. 29-38, где один R<sup>4</sup> представляет собой галоген, а остальные представляют собой H.

43. Соединение по п. 41 или п. 42, где один R<sup>4</sup> представляет собой фтор, а остальные представляют собой H.

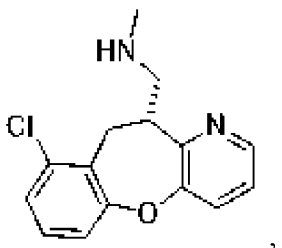
44. Соединение по любому из пп. 29-43, где R<sup>2</sup> представляет собой метил.

45. Соединение по п. 1, характеризующееся следующей формулой:



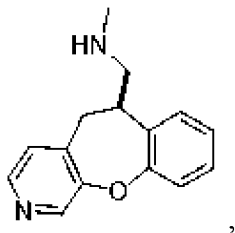
или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Соединение по п. 1, характеризующееся следующей формулой:



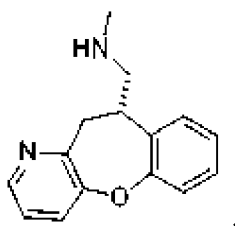
или его фармацевтически приемлемая соль.

47. Соединение по п. 1, характеризующееся следующей формулой:



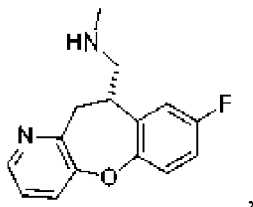
или его фармацевтически приемлемая соль.

48. Соединение по п. 1, характеризующееся следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

49. Соединение по п. 1, характеризующееся следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

50. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

51. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому из пп. 1-49

или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

52. Способ лечения неврологического или психиатрического заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 50.

53. Способ по п. 52, где неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляет собой шизофрению.

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

55. Способ по п. 52, где неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляет собой болезнь Паркинсона.

56. Способ по п. 52, где неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера.

57. Способ по п. 52, где неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляет собой расстройство аутистического спектра.

58. Способ по п. 52, где неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляет собой расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, или аддиктивное расстройство.

59. Способ по п. 52, где неврологическое или психиатрическое заболевание или нарушение представляет собой метаболическое заболевание.

60. Способ агонистического воздействия на TAAR1 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтической композиции по п. 50 или фармацевтической комбинации по п. 51 в количестве, достаточном для обеспечения агонистического воздействия на TAAR1 у субъекта.

61. Способ по п. 60, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтическая композиция или фармацевтическая комбинация обеспечивают селективное агонистическое воздействие на TAAR1 у субъекта.

62. Способ по п. 60, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтическая композиция или фармацевтическая комбинация обеспечивают антагонистическое воздействие на 5-HT<sub>2A</sub>.

63. Способ по п. 60 или п. 62, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтическая композиция или фармацевтическая комбинация обеспечивают антагонистическое воздействие на 5-HT<sub>7</sub>.

64. Способ антагонистического воздействия на 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> или 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>7</sub> у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтической композиции по п. 50 или фармацевтической комбинации по п. 51 в количестве, достаточном для обеспечения антагонистического воздействия на 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> или 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>7</sub>

соответственно у субъекта.

65. Способ по любому из пп. 52-64, дополнительно включающий введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

По доверенности