



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 110039

(13) C2

(51) МПК

C07C 323/58 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

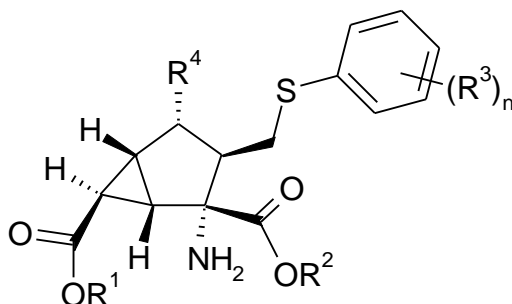
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 05835	(72) Винахідник(и):	Сміт Стефон Корнелл (US), Лі Женьхуа (US), Мітч Чарлз Говард (US), Ветман Татіана Наталі (US)
(22) Дата подання заявки:	15.11.2011	(73) Власник(и):	ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.11.2015	(74) Представник:	Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/415,121	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2006142388 (A1), 29.06.2006 WO 9947490 (A1), 23.09.1999
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	18.11.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.08.2013, Бюл.№ 15		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.11.2015, Бюл.№ 21		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/060730, 15.11.2011		

(54) СПОЛУКИ 4-ЗАМІЩЕНОГО 3-ФЕНІЛСУЛЬФАНІЛМЕТИЛБІЦИКЛО[3.1.0]ГЕКСАНУ ЯК  
АНТАГОНІСТИ mGluR 2/3

## (57) Реферат:

Описаний антагоніст рецепторів mGlu2/3 формули (I), варіанти його застосування і способи його одержання.



UA 110039 C2

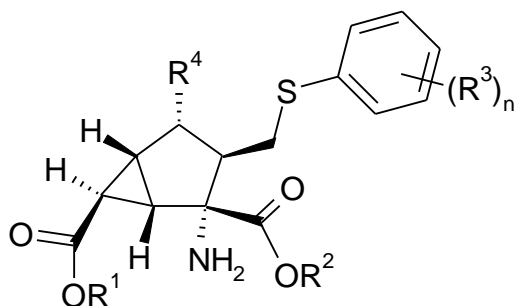


Глутамат являє собою основний збуджувальний нейротрансмітер у головному мозку і є залученим до найрізноманітніших фізіологічних процесів, які опосередковуються не менше ніж 11 різними рецепторами, кожен зі своїми фармакологічними характеристиками. Метаботропні рецептори глутамату підтипів 2 і 3 (відомі як mGlu2 і mGlu3) часто об'єднують як рецептори mGlu групи II на основі гомології їх послідовностей, подібного зв'язування вторинних месенджерів і аналогічних фармакологічних характеристик. Антагоністи рецепторів mGlu2/3 продемонстрували значні фармакологічні впливи на тваринних моделях стосовно депресивних розладів і розладів, що супроводжуються надмірною сонливістю. Як такі, антагоністи mGlu2/3 вважаються придатними для лікування депресивних розладів, таких як тяжкий депресивний розлад (MDD), уніполярна депресія, дистимія та/або циклотимія, і/або придатними для лікування розладів, що супроводжуються надмірною сонливістю, таких як надмірна денна сонливість (EDS), гіперсомнія, пов'язана з обструктивним апное сну або нарколепсією, порушення циркадних ритмів (у тому числі, але без обмеження ними, розлад, пов'язаний із змінним трудовим графіком, розлад, пов'язаний з пересіканням часових поясів, синдром затримки фази сну, синдром передчасної фази сну і синдром не 24-годинного циклу сну і неспанья), ідіопатична гіперсомнія та/або надмірна сонливість, пов'язана з невідновлювальним сном (NRS).

У US 5,916,920 описані деякі сполуки 3-монозаміщеного-біцикло[3.1.0]гексану як модулятори метаботропних рецепторів глутамату, придатні для лікування різноманітних розладів, у тому числі як антидепресантні агенти. У US 7,157,594 описані різні сполуки 3-монозаміщеного-біцикло[3.1.0]гексану як антагоністи рецепторів mGlu групи II для застосування при лікуванні різних розладів, у тому числі депресивних симптомів. У US 2007/0021394 A1 описані різні сполуки 3-монозаміщеного-біцикло[3.1.0]гексану як антагоністи рецепторів mGlu групи II та їх проліки для застосування при лікуванні різних розладів, у тому числі депресії.

Даний винахід пропонує сімейство сполук 4-заміщеного-3-фенілсульфанілметил-біцикло[3.1.0]гексану з високою антагоністичною активністю відносно рецепторів mGlu2 і mGlu3. Сполуки за цим винаходом є також селективними щодо рецепторів mGlu2 і mGlu3, особливо у зіставленні з іншими рецепторами mGlu. Деякі сполуки також продемонстрували на тваринних моделях, що сполуки за цим винаходом можуть бути придатними для лікування депресивних розладів (які можуть включати тяжкий депресивний розлад (MDD), уніполярну депресію, дистимію та/або циклотимію) і розладів, що супроводжуються надмірною сонливістю (які можуть включати надмірну денну сонливість (EDS), гіперсомнію, пов'язану з обструктивним апное сну або нарколепсією, порушення циркадних ритмів (у тому числі, але без обмеження ними, розлад, пов'язаний із змінним трудовим графіком, розлад, пов'язаний з пересіканням часових поясів, синдром затримки фази сну, синдром передчасної фази сну і синдром не 24-годинного циклу сну і неспанья), ідіопатичну гіперсомнію та/або надмірну сонливість, пов'язану з невідновлювальним сном (NRS)). Вплив за цим механізмом дії, що є подібним до впливу антидепресанта, а також вплив, що стимулює неспанья, дозволяють прогнозувати також вплив на симптоми депресивних розладів, такі як втома, які в іншому випадку важко піддаються лікуванню за допомогою існуючих антидепресантів.

Даний винахід пропонує сполуки формули I:



де R¹ і R², кожен незалежно один від одного, є водень, C₁-C₃ алкоксикарбонілоксиметил, C₁-C₅ алкілкарбонілоксиметил або C₃-₆ циклоалкілкарбонілоксиметил;

R³ незалежно один від інших R³ у кожному випадку є метил, фтор або хлор;

R⁴ є гідроксил, аміногрупа, метилкарбоніламіногрупа або 1,2,4-триазолілтіогрупа, і n дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Особливість цього винаходу полягає у тому, що сполуки формули I, де і R¹, і R² обидва є водень (двокислотні сполуки), є терапевтично активними сполуками in vivo, у той час як сполуки, в яких R¹, або R², або обидва не є водень, являють собою проліки їх терапевтично

активних двокислотних аналогів. Сполуки, в яких  $R^1$ , або  $R^2$ , або обидва не є водень, гідролізуються *in vivo* з утворенням терапевтично активного двокислотного аналогу. Сполуки, що являють собою проліки, зокрема проліки зі складних діефірів, при пероральному введенні забезпечують поліпшену біодоступність двокислотного метаболіту в порівнянні з пероральним введенням згаданих двокислотних сполук (і  $R^1$ , і  $R^2$  обидва є водень), але двокислотні сполуки забезпечують кращу активність при внутрішньовенному, внутрішньом'язовому або підшкірному введенні.

За іншим аспектом цього винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації із щонайменше одним(-ією) фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або допоміжною речовиною. Крім того, за цим аспектом винаходу запропонована фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль в поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, носіями або розріджувачами, призначену для лікування депресивних розладів, наприклад, тяжкого депресивного розладу, уніполярної депресії, дистимії і/або циклотимії.

За іншим варіантом цього аспекту винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, у комбінації із щонайменше одним(-ією) фармацевтично прийнятним носієм, допоміжною речовиною або розріджувачами і факультативно іншими терапевтичними інгредієнтами. За ще одним варіантом цього аспекту винаходу фармацевтична композиція також містить другий терапевтичний агент, яким є лікарський засіб, придатний для лікування депресивних розладів, як, наприклад, інгібітор повторного поглинання серотоніну, такий як, наприклад, флуоксетин і/або циталопрам.

За ще одним варіантом цього аспекту винаходу запропонована фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль в поєднанні з одним(-ією) або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, носіями або розріджувачами, призначена для лікування розладів, що супроводжуються надмірною сонливістю, наприклад, надмірної денної сонливості (EDS), гіперсомнії, пов'язаної з обструктивним апное сну або нарколепсією, порушення циркадних ритмів (у тому числі, але без обмеження ними, розладу, пов'язаного із змінним трудовим графіком, розладу, пов'язаного з пересіканням часових поясів, синдрому затримки фази сну, синдрому передчасної фази сну і синдрому не 24-годинного циклу сну і неспання), ідіопатичної гіперсомнії та/або надмірної сонливості, пов'язаної з невідновлювальним сном (NRS).

За цим винаходом також запропонований спосіб лікування депресивних розладів, як, наприклад, класичний тяжкий депресивний розлад (MDD), уніполярна депресія, дистимія та/або циклотимія, у ссавця, що включає введення ссавцю, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі. За іншим варіантом цього аспекту винаходу згаданий спосіб також включає введення в одночасній, роздільній або послідовній комбінації другого терапевтичного агента, яким є лікарський засіб, придатний для лікування депресивних розладів, як, наприклад, інгібітор повторного поглинання серотоніну, такий як, наприклад, флуоксетин і/або циталопрам.

За іншими варіантами здійснення винаходу запропоновані способи лікування розладів, що супроводжуються надмірною сонливістю, що включають введення ссавцю, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі. За іншими варіантами цього аспекту винаходу надмірна сонливість обумовлена будь-яким одним або декількома з таких факторів: надмірною денною сонливістю (EDS), гіперсомнією, пов'язаною з обструктивним апное сну або нарколепсією, порушенням циркадних ритмів (у тому числі, але без обмеження ними, розладом, пов'язаним із змінним трудовим графіком, розладом, пов'язаним з пересіканням часових поясів, синдромом затримки фази сну, синдромом передчасної фази сну і синдромом не 24-годинного циклу сну і неспання), ідіопатичною гіперсомнією та/або надмірною сонливістю, пов'язаною з невідновлювальним сном (NRS).

За одним з конкретних варіантів здійснення цих способів лікування згаданий ссавець являє собою людину.

За цим винаходом сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль також запропоновані для застосування в терапії. За цим аспектом винаходу сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль запропоновані для застосування при лікуванні депресивних розладів. За іншими варіантами здійснення винаходу згаданим депресивним розладом є будь-який розлад з-посеред тяжкого депресивного розладу (MDD), уніполярної депресії, дистимії та/або циклотимії. За іншим варіантом цього аспекту винаходу сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль запропоновані для застосування в одночасній, роздільній або послідовній комбінації з інгібітором повторного поглинання серотоніну, таким як, наприклад,

флуоксетин і/або циталопрам, для лікування депресивних розладів.

Крім того, за цим аспектом винаходу сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль запропоновані для застосування при лікуванні розладів, що супроводжуються надмірною сонливістю. За конкретними варіантами цього аспекту винаходу надмірна сонливість

5 обумовлена будь-яким одним або декількома з таких факторів: надмірною денною сонливістю (EDS), гіперсомнією, пов'язаною з обструктивним апное сну або нарколепсією, порушенням циркадних ритмів (у тому числі, але без обмеження ними, розладом, пов'язаним із змінним трудовим графіком, розладом, пов'язаним з пересіканням часових поясів, синдромом затримки фази сну, синдромом передчасної фази сну і синдромом не 24-годинного циклу сну і неспання),

10 ідіопатичною гіперсомнією та/або надмірною сонливістю, пов'язаною з невідновлювальним сном (NRS).

За одним з конкретних варіантів цього аспекту винаходу згадані варіанти застосування призначені для ссавців, зокрема людей.

За іншим аспектом цього винаходу запропоноване застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування депресивних розладів, таких як, наприклад, тяжкий депресивний розлад (MDD), уніполярна депресія, дистимія та/або циклотимія. За іншим варіантом цього аспекту винаходу для виготовлення лікарського засобу для лікування депресивних розладів запропоноване застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і другого

20 терапевтичного агенту, придатного для лікування депресивних розладів, як, наприклад, інгібітор повторного поглинання серотоніну, наприклад флуоксетин і/або циталопрам. За іншим варіантом здійснення цього винаходу запропоноване застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для лікування розладів, що супроводжуються надмірною сонливістю. За конкретними прикладами цього аспекту

25 винаходу згаданий лікарський засіб призначений для лікування будь-якого одного або декількох з наведених розладів: надмірної денної сонливості (EDS), гіперсомнії, пов'язаної з обструктивним апное сну або нарколепсією, порушення циркадних ритмів (у тому числі, але без обмеження ними, розладу, пов'язаного із змінним трудовим графіком, розладу, пов'язаного з пересіканням часових поясів, синдрому затримки фази сну, синдрому передчасної фази сну і синдрому не 24-годинного циклу сну і неспання), ідіопатичної гіперсомнії та/або надмірної сонливості, пов'язаної з невідновлювальним сном (NRS).

30

Сполуки за цим винаходом мають основні і кислотні складові, і, відповідно, реагують з рядом органічних і неорганічних кислот і основ з одержанням фармацевтично прийнятних солей. Фармацевтично прийнятні солі кожної зі сполук за цим винаходом входять до обсягу даної

35 заявки. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" у значенні, вживаному у цьому описі, означає будь-яку сіль сполуки за цим винаходом, що є по суті нетоксичною для живих організмів. Такі солі охоплюють солі, перераховані в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), які є відомими фахівцям.

Класами сполук за цим винаходом, яким віддають перевагу, є сполуки, де:

- 40 1) і  $R^1$ , і  $R^2$  обидва є водень;
- 2)  $R^1$  або  $R^2$  чи обидва не є водень;
- 3) і  $R^1$ , і  $R^2$  обидва не є водень;
- 4)  $R^1$  і  $R^2$  є однакові і не є водень;
- 5) Кожен з  $R^1$  і  $R^2$  є ізопропоксикарбонілоксиметил;
- 45 6)  $n=2$ ;
- 7)  $R^3$  незалежно один від інших  $R^3$  у кожному випадку є фтор або хлор;
- 8)  $n=2$  і групи  $R^3$  знаходяться у 3- і 4-положеннях фенільного кільця;
- 9)  $n=2$  і кожна з груп  $R^3$ , незалежно одна від одної, є фтор або хлор, і знаходиться у 3- і 4-положеннях фенільного кільця;
- 50 10)  $n=2$ , обидві групи  $R^3$  є фтор, і групи фтору знаходяться у 3- і 4-положеннях фенільного кільця;
- 11)  $n=2$ , групи  $R^3$ , разом з фенільною складовою, до якої вони приєднані, утворюють 3-хлор-4-фторфеніл;
- 12)  $R^4$  є гідроксил.

55 Слід мати на увазі, що іншими сполуками, яким віддають перевагу, є такі сполуки, що поєднують згадані вище переважні варіанти вибору для даних замісників з переважними варіантами вибору інших замісників. Приклади таких комбінацій включають, але ними не обмежуються, такі переважні класи сполук:

13) переважні сполуки за будь-яким з пунктів 1-5 (переважні варіанти вибору для  $R^1$  і  $R^2$ ), де

60  $n$  дорівнює 2, обидві групи  $R^3$  є фтор, і групи фтору знаходяться у 3- і 4-положеннях фенільного

кільця (пункт 10);

14) переважні сполуки за будь-яким з пунктів 1-5 (переважні варіанти вибору для  $R^1$  і  $R^2$ ), де  $n$  дорівнює 2, і групи  $R^3$  разом з фенільною складовою, до якої вони приєднані, утворюють 3-хлор-4-фторфеніл (пункт 11);

5 15) переважні сполуки за будь-яким з пунктів 1-5 (переважні варіанти вибору для  $R^1$  і  $R^2$ ), де  $R^4$  є гідроксил (пункт 12);

16) переважні сполуки за будь-яким з пунктів 13-14, де  $R^4$  є гідроксил (пункт 12);

Конкретними сполуками, яким віддають перевагу, є сполуки, описані в Прикладах, у тому числі їх вільні основи і фармацевтично прийнятні солі.

10 Конкретними сполуками, яким віддають перевагу, є:

(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль;

(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[(3-хлор-4-фторфеніл)сульфаніл]метил-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль;

15 біс({[(1-метилетокси)карбоніл]окси}метил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат або його фармацевтично прийнятна сіль; та

біс({[(1-метилетокси)карбоніл]окси}метил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[(3-хлор-4-фторфеніл)сульфаніл]метил-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат або його фармацевтично прийнятна сіль

20 (тобто сполуки Прикладів 1, 2, 12, 22 та 32 і альтернативно їх фармацевтично прийнятні солі).

Скорочення, вжиті у цьому описі, визначаються так:

"BSA" означає бичачий сироватковий альбумін.

25 "DCG IV" означає (2S, 2'R, 3'R)-2-(2',3'-дикарбоксициклопропіл)гліцин.

"DMEM" означає модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла.

"DMSO" означає диметилсульфоксид.

"DPBS" означає забуферений фосфатом фізіологічний розчин Дульбекко.

"EDTA" означає етилендіамінтетраоцтову кислоту.

30 "GTP" означає трифосфат гуанозина.

"HBSS" означає збалансований сольовий розчин Хенкса.

"HEPES" означає 4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетансульфонову кислоту.

"HPLC" означає високоефективну рідинну хроматографію.

"IBMX" означає 3-ізобутил-1-метилксантин.

35 "IC<sub>50</sub>" означає концентрацію, при якій досягається 50 % максимального пригнічення.

"i.v." означає внутрішньовенний або внутрішньовенно.

"i.p." означає інтраперитонеальний.

"L-AP-4" означає L-(+)-2-аміно-4-фосфомасляну кислоту.

"LC/MS" означає рідинну хроматографію з мас-спектроскопією.

40 "mFST" означає тест примусового плавання мишей; тваринна модель антидепресантної активності.

"MS" означає мас-спектроскопію.

"MS(ES+)" означає мас-спектроскопію з іонізацією електророзпиленням.

"ЯМР" означає ядерний магнітний резонанс.

45 "p.o." означає per os, через рот.

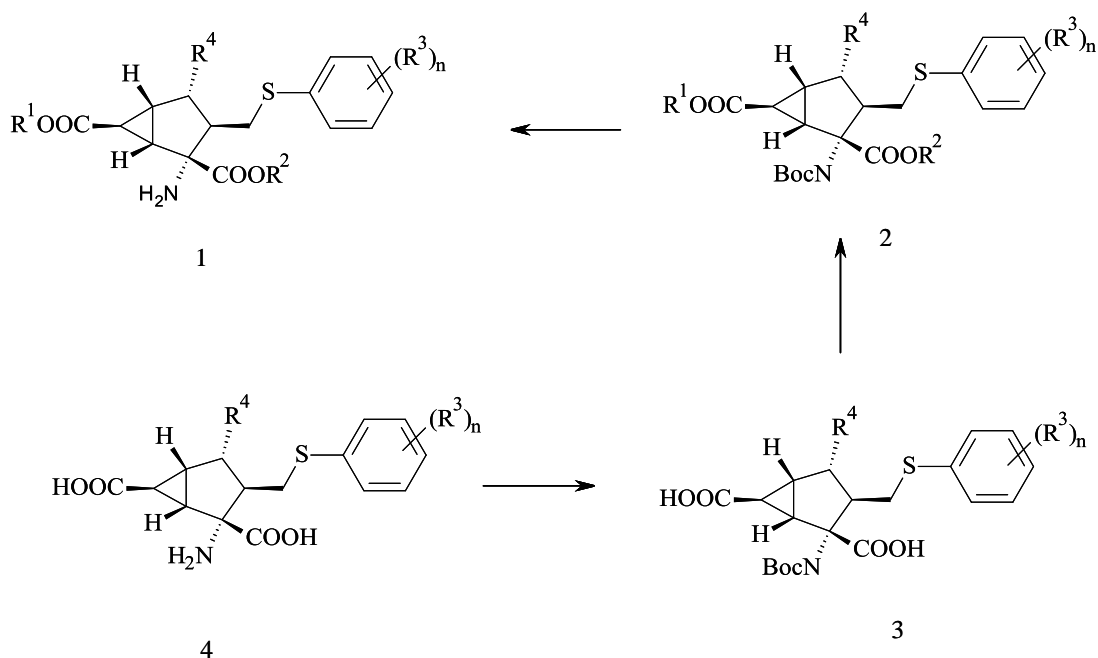
"tBu" означає трет-бутильну складову.

Загальна хімія

Сполуки за цим винаходом можна одержати відповідно до наведених нижче схем синтезу методами, добре відомими і визнаними в цій галузі. Відповідні умови проведення реакцій для етапів за цими схемами є добре відомими у цій галузі, і відповідні заміни розчинників і сумісно застосовуваних реагентів знаходяться у межах фахових можливостей спеціаліста. Більше того, фахівцям в цій галузі буде зрозуміло, що проміжні синтетичні продукти можуть бути виділені і/або очищені різними добре відомими способами, за необхідністю або потребою, і що часто буде можливим використання різних проміжних хімічних сполук безпосередньо на наступному етапі синтезу при незначному очищенні або взагалі без нього. Крім того, фахівцю в цій галузі буде зрозуміло, що в деяких випадках порядок введення складових не є критичним. Конкретний порядок етапів, необхідних для одержання сполук за цим винаходом, залежить від конкретної сполуки, що синтезується, вихідної сполуки і відносної обов'язковості замісних складових, що є добре зрозумілим досвідченому хіміку. Всі замісники, якщо не вказано інше, відповідають попередньо наведеному визначенню і всі реагенти є добре відомими і визнаними в цій галузі.

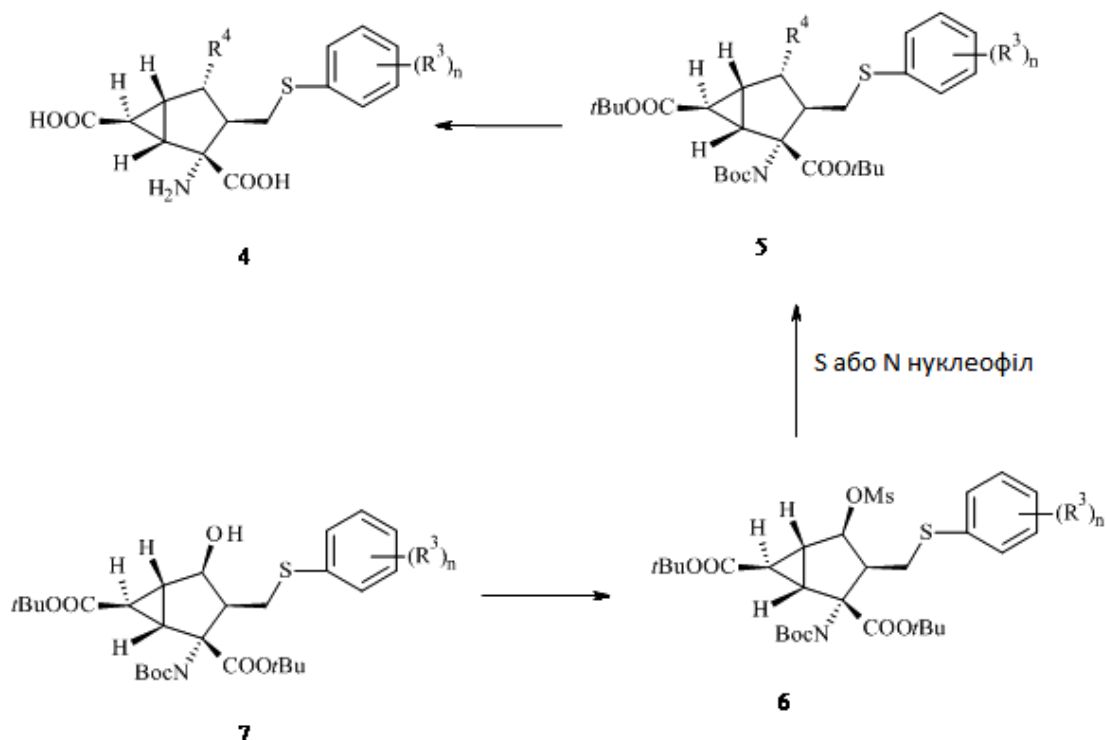
Сполуку 1, що являє собою проліки, можна одержати як показано на Схемі I, де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $n$  є такими, як визначено вище, а і  $R^1$ , і  $R^2$  обидва не є водень.

Схема I



- 5        Сполука 4 реагує з амінозахисним реагентом, таким як ди-трет-бутилдикарбонат, за умов, добре відомих фахівцю у цій галузі, з одержанням сполуки 3. Коли групи  $R^1$  і  $R^2$  у сполуці 2 є ідентичними, сполука 3 реагує з достатньою кількістю відповідного хлорметилалкілкарбонату і відповідними реагентами, такими як йодид натрію і карбонат цезію, у відповідному розчиннику, такому як диметилформамід, з одержанням бажаної сполуки 2, що являє собою складний діефір, з однаковими групами  $R^1$  і  $R^2$ . Коли  $R^1$  і  $R^2$  у сполуці 2 є різними, карбонову кислоту на п'ятичленному кільці, шляхом регулювання кількості першого хлорметилалкілкарбонату на рівні приблизно одного еквіваленту, можна спочатку перетворити на складний  $R^2$  вмісний моноефір. Згаданий складний  $R^2$  вмісний моноефір може реагувати ще з одним еквівалентом іншого хлорметилалкілкарбонату. Вільна карбоксильна група на тричленному кільці може у подальшому бути перетвореною на складний  $R^1$  вмісний ефір для одержання бажаного складного діефіру з різними  $R^1$  і  $R^2$ . Для одержання  $R^2$  вмісного складного моноефіру на п'ятичленному кільці сполуки 2, сполуку 3 вводять в реакцію з приблизно одним еквівалентом відповідного хлорметилалкілкарбонату і відповідними реагентами, такими як йодид натрію і карбонат цезію, у відповідному розчиннику, такому як диметилформамід, з одержанням бажаної сполуки 2, що являє собою бажаний  $R^2$  вмісний моноефір, де  $R^1$  є водень. Для одержання  $R^1$  вмісного складного моноефіру на тричленному кільці спочатку треба захистити карбоксильну групу на п'ятичленному кільці, оскільки вона є більш реакційноздатною за лужних умов. Більш конкретно, карбоксильна група на п'ятичленному кільці сполуки 3 може бути введена в реакцію з альфа-хлор-4-метокситолуолом, йодидом натрію і бікарбонатом натрію у відповідному розчиннику, такому як диметилформамід, з одержанням 4-метоксилбензильового складного моноефіру. Вільну карбоксильну групу на тричленному кільці захищеного 4-метоксилбензильового складного моноефіру потім вводять в реакцію з відповідним хлорметилалкілкарбонатом з одержанням бажаного  $R^1$  вмісного складного ефіру на тричленному кільці. Цей складний діефір обробляють відповідною кислотою, такою як трифтороцтова кислота, для відщеплення 4-метоксилбензильної групи захисту і N-трет-бутоксикарбонільної групи захисту з одержанням бажаної сполуки 1, що являє собою  $R^1$  вмісний складний моноефір, де  $R^2$  є водень. Для одержання бажаної сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі згадану сполуку 2, у тому числі  $R^2$  вмісний складний моноефір і складний діефір з однаковими або різними  $R^1$  і  $R^2$ , у подальшому позбавляють захисних груп за допомогою відповідної кислоти, такої як розчин хлористоводневої кислоти у діоксані.

Схема II

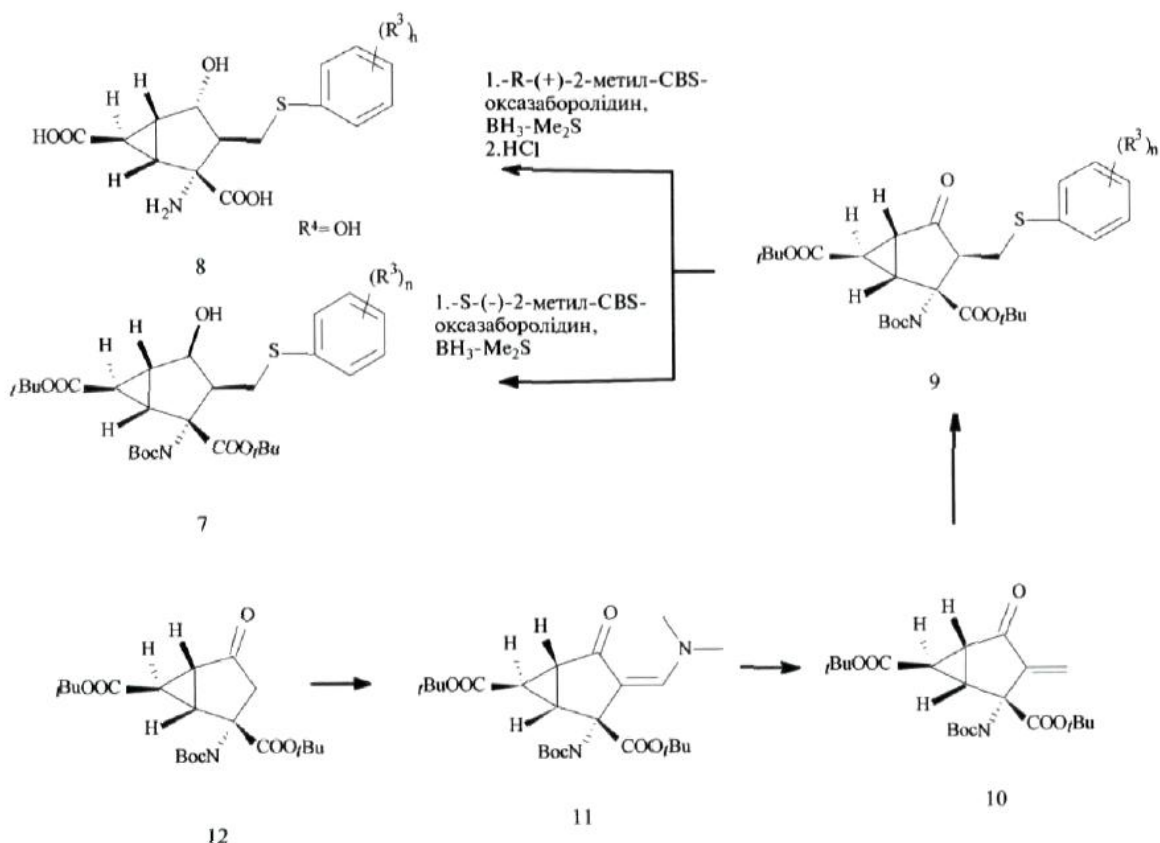


Активну вихідну сполуку 4, де  $R^4$  не є гідроксильна група, можна одержати як показано на схемі II.

Сполуку 7 вводять в реакцію з метансульфонілхлоридом і відповідною основою, такою як піридин, з одержанням сполуки 6, що являє собою мезилат. Сполука 6 може бути введена в реакцію з гетероциклічною тіольною сполукою, такою як 1H-1,2,4-триазол-3-тіол, і відповідною основою, такою як карбонат цезію, у розчиннику, такому як диметилформамід, з одержанням бажаної сполуки 5, де  $R^4$  є бажаний тіосполучений гетероцикл. Сполука 6 може також бути введена в реакцію з азидом натрію з одержанням азидної проміжної сполуки, яку потім відновлюють відновлювальним реагентом, таким як 1,3-пропандитіол, у відповідному розчиннику, такому як метанол, з одержанням сполуки 5, де  $R^4$  є аміногрупа. Одержаний амін може крім того утворювати амід за способами, добре відомими досвідченим фахівцям у цій галузі, з одержанням сполуки 5, де  $R^4$  є бажаний амід. Надалі від сполуки 5 за допомогою відповідної кислоти, такої як хлористоводнева кислота або оцтова кислота, відщеплюють захисні групи з одержанням сполуки 4.

Схема III

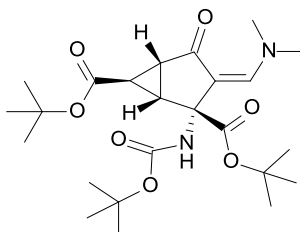




Активну вихідну сполуку 8, де  $\text{R}^4$  є гідроксильна група, і ключову проміжну сполуку 7, де  $\text{R}^4$  є група, відмінна від гідроксильної групи, можна одержати як показано на схемі III.

Сполуку 12 (подробіці синтезу дивись у WO03/104217/A2) вводять в реакцію з трет-бутоксис(диметиламіно)метаном у толуолі з одержанням сполуки 11. Сполуку 11 у прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, обробляють відповідною основою, такою як триетиламін, і відповідним відновлювальним реагентом, таким як гідрид діізобутилалюмінію, при зниженій температурі з одержанням сполуки 10. Після цього сполуку 10 вводять в реакцію з триетиламіном і відповідним заміщеним бензолтіолом, таким як 3,4-дифторбензолтіол, у відповідному розчиннику, такому як толуол, з одержанням сполуки 9. Кетогрупа сполуки 9 може бути селективно відновлена до бажаної (S)-гідроксильної або (R)-гідроксильної сполуки за допомогою (R)-метилоксазаборолідину або (S)-метилоксазаборолідину, відповідно. За допомогою відповідної кислоти, такої як хлористоводнева кислота, у розчиннику, такому як діоксан, від (S)-гідроксильної проміжної сполуки відщеплюють захисні групи з одержанням бажаної активної вихідної сполуки 8, де  $\text{R}^4$  являє собою (S)-гідроксильну групу. (R)-гідроксильна проміжна сполука 7 може бути перетворена на бажаний продукт за способом, показаним на схемі II.

Препаративна методика 1: Ди-трет-бутил(1S, 2R, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(диметиламінометил)-4-оксо-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат

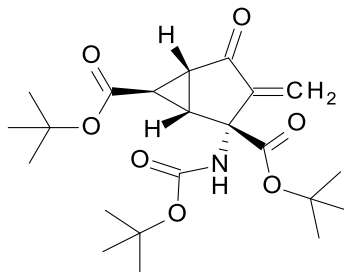


До розчину ди-трет-бутил(1S, 2S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату (15,15 г, 36,82 ммоль, подробіці синтезу дивись у WO03/104217/A2) у толуолі (90,90 мл) додають трет-бутоксис(диметиламіно)метан (12,83 г, 73,63 ммоль). Потім цю суміш нагрівають до температури  $80^\circ\text{C}$  протягом 1 год., і після цього залишають охолоджуватися до температури навколишнього середовища. Об'єм розчинника зменшують до приблизно 35 мл. Суміш перемішують з одночасним доданням діетилового ефіру

і гексану, що спричинює утворення осаду. Тверді речовини відфільтровують, промивають гексаном, і піддають повітряному сушінню з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16,7 г, 35,79 ммоль, 97,2 % вихід).

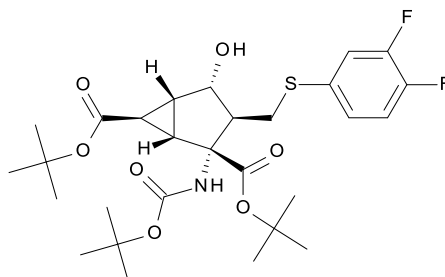
MS (m/z): 467,2 (M+H).

- 5      Препаративна методика 2: Ди-трет-бутил(1S, 2R, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-метиліден-4-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



- 10      До розчину ди-трет-бутил(1S, 2R, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(диметиламінометил)-4-оксо-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату (15,7 г, 33,8 ммоль) у тетрагідрофурані (340 мл) додають триетиламін (6,6 мл, 47,32 ммоль). Суміш охолоджують до температури -78°C. Протягом однієї години додають розчин гідриду діізобутилалюмінію (1н в толуолі, 50 мл, 50 ммоль). Суміш перемішують протягом іще двох годин. Потім додають 30 мл насиченого водного розчину хлориду амонію. Суміш витримують для нагрівання до кімнатної температури. Суміш переносять до ділільної лійки, і промивають розсоллом. Органічний шар сушать MgSO<sub>4</sub>, фільтрують, і концентрують при зниженому тиску до одержання залишку.
- 15      Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (від 0 % до 50 % етилацетат/гексани) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (12 г, 33,34 ммоль, 83,8 % вихід). MS (m/z): 422 (M-H).

- 20      Препаративна методика 3: Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат

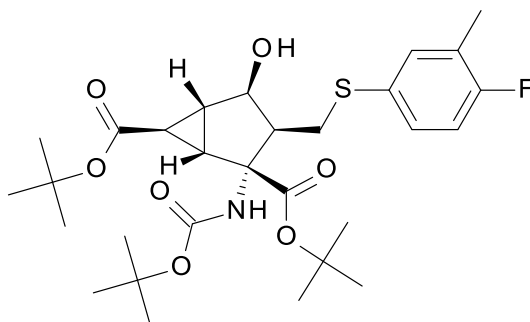


- 25      Розчин ди-трет-бутил(1S, 2R, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-метиліден-4-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату (1,03 г, 2,43 ммоль) у діетиловому ефірі (100 мл) барботують газоподібним азотом протягом 10 хв. Додають 3,4-дифторбензолтіол (0,36 г, 2,43 ммоль) і триетиламін (0,01 мл, 0,05 ммоль). Суміш нагрівають до температури 40°C, і перемішують протягом 15 хв. Потім суміш витримують з охолодженням до температури навколишнього середовища, переносять до ділільної лійки, розбавляють гексаном (40 мл), промивають 2н водним розчином KOH (1×30 мл), сушать сульфатом магнію, фільтрують, і концентрують при зниженому тиску з одержанням ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату (1,35 г, 2,37 ммоль): MS (m/z): 567,8 (M-H). Цей матеріал розчиняють у 120 мл діетилового ефіру, і повільно протягом 2 год. при температурі -10°C додають до 200 мл ефірного розчину, який містить R-(+)-2-метил-CBS-оксазаборолідин (981,72 мг, 3,54 ммоль) і розчин боран-метилсульфидного комплексу (2 М у тетрагідрофурані, 5,02 мл, 10,04 ммоль).
- 30      Суміш перемішують протягом іще однієї години після закінчення додавання ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату. Протягом 30 хв додають силікагель (30 г), і поступово нагрівають реакційну суміш до температури навколишнього середовища. Суспензію відфільтровують, і промивають 300 мл діетилового ефіру. Розчинник концентрують при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії, елюючи сумішшю (від 0 % до 15 % етилацетат/гексани) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,844 г, 1,48 ммоль, 60,7 % вихід): MS (m/z): 569,8 (M-H).
- 40

Наведені нижче сполуки одержують по суті за препаративною методикою 3:

Препаративна методика №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS(m/z)
4	Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[(3-хлор-4-фтор-феніл)сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		84,0	(M+H): 585,8
5	Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метил-феніл)сульфанілметил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		73,5	(M+Na): 590,0
6	Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3,4-дихлорфеніл)сульфанілметил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		75,2	(M+Na): 625,8
7	Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3-хлорфеніл)сульфанілметил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		82,6	(M-H): 567,8
8	Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фторфеніл)сульфанілметил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		50,3	(M+Na): 576,0
9	Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-гідрокси-3-(п-толілсульфанілметил)біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		77,0	(M+Na): 572,2

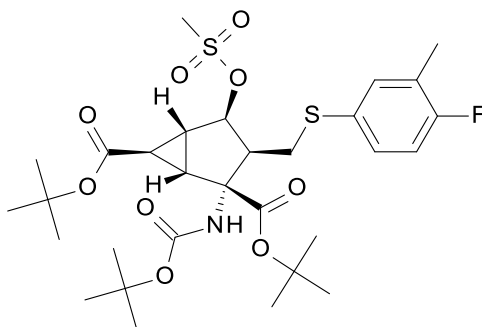
5 Препаративна методика 10: Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



10 Розчин ди-трет-бутил(1S, 2R, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилен-4-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату (8 г, 18,9 ммоль) у діетиловому ефірі (80 мл) барботують газоподібним азотом протягом 10 хв. Додають 4-фтор-3-метил-бензолтіол (2,7 г, 18,9 ммоль) і триетиламін (0,26 мл, 1,89 ммоль). Суміш нагрівають до температури 40°C, і

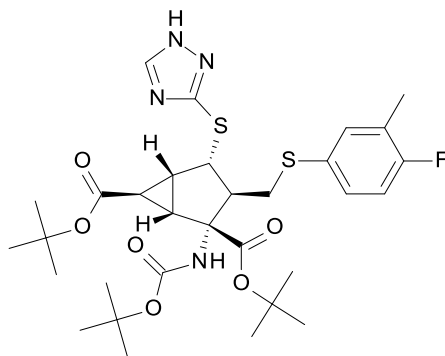
перемішують протягом 15 хв. Потім суміш витримують з охолодженням до температури навколишнього середовища, переносять до краплинної лійки, і повільно протягом 2 год. при температурі -10°C додають до 200 мл ефірного розчину, який містить розчин S-(-)-2-метил-CBS-оксазаборолідину (1 М у тетрагідрофурані) (5,67 мл, 5,67 ммоль) і розчин боран-метилсульфідного комплексу (2 М у тетрагідрофурані, 8,5 мл, 17 ммоль). Після завершення додавання суміш перемішують протягом ще однієї години. Потім протягом 30 хв додають силікагель (40 г), і поступово нагрівають реакційну суміш до температури навколишнього середовища. Суспензію відфільтровують, і промивають 300 мл діетилового ефіру. Розчинник концентрують при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії, елюючи сумішшю (від 0 % до 15 % етилацетат/гексани) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (9,8 г, 17,3 ммоль, 91,5 % вихід): MS (m/z): 565,8 (M-H).

Препаративна методика 11: Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-метилсульфонілокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



Розчин ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату (4,6 г, 8,10 ммоль) у піридині (60 мл) охолоджують до температури 0°C. До цієї суміші додають метансульфонілхлорид (1,88 мл, 24,31 ммоль). Суміш нагрівають до температури 40°C, перемішують протягом 1 год., охолоджують до температури навколишнього середовища, і перемішують протягом 18 год. Суміш концентрують при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок розподіляють між етилацетатом і 1н водним розчином HCl (2×50 мл). Органічний шар відокремлюють, висушують сульфатом магнію, фільтрують, і концентрують при зниженому тиску до одержання вказаної в заголовку сполуки (5,2 г, 8,05 ммоль, 99,4 % вихід): MS (m/z): 643,6 (M-H).

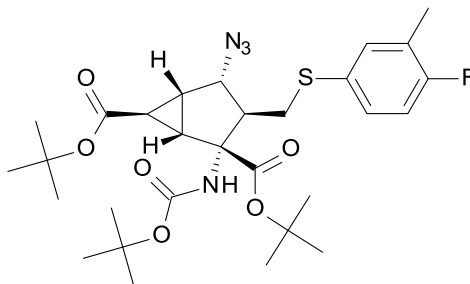
Препаративна методика 12: Ди-трет-бутил(1R, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-(1H-1,2,4-триазол-3-ілсульфаніл)біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-метилсульфонілокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат (5,3 г, 8,21 ммоль) розчиняють у диметилформаміді (100 мл). До цієї суміші додають карбонат цезію (5,40 г, 16,41 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-тіол (3,42 г, 32,83 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (906 мг, 4,10 ммоль). Суміш перемішують при температурі 40°C протягом 72 год. Реакційну суміш охолоджують і гасять водою і водним розчином NH<sub>4</sub>Cl. Суміш переносять до ділильної лійки і екстрагують діетиловим ефіром, сушать сульфатом магнію, фільтрують, і концентрують при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (від 0 % до 50 % етилацетат/гексани) з одержанням вказаної в

заголовку сполуки (0,88 г, 1,35 ммоль, 16,5 % вихід). MS (m/z): 651 (M+H).

Препаративна методика 13: Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-4-азидо-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



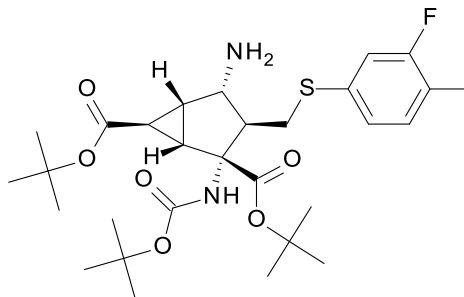
5

Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4R, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-метилсульфонілокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат (5,9 г, 9,14 ммоль) розчиняють у диметилсульфоксиді (30 мл). До цієї суміші додають азид натрію (2,5 г, 38,37 ммоль). Суміш перемішують при температурі 100°C протягом 18 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок суспендують у діетиловому ефірі (100 мл), і відфільтровують. Органічний шар переносять до ділильної лійки, промивають водою і розсоллом, сушать сульфатом магнію, фільтрують, і концентрують при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (від 0 % до 15 % етилацетат/гексани) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (3,14 г, 5,30 ммоль, 58 % вихід). MS (m/z): 591 (M-H).

10

15

Препаративна методика 14: Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-4-аміно-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



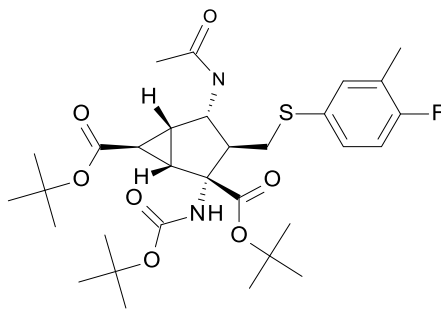
20

Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-4-азидо-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат (1,88 г, 3,17 ммоль) розчиняють у метанолі (15,86 мл). До цієї суміші додають триетиламін (1,77 мл, 12,7 ммоль) і 1,3-пропандіол (1,28 мл, 12,69 ммоль). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 18 год. Суміш виливають у воду, і екстрагують етилацетатом, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, і концентрують при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (від 50 % до 100 % етилацетат/гексани) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1,2 г, 2,12 моль, 66,76 % вихід). MS (m/z): 567,2 (M+1).

25

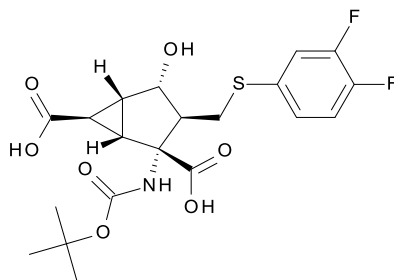
30

Препаративна методика 15: Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-4-ацетамідо-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-4-аміно-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат (0,15 г, 264,67 мкмоль) розчиняють у дихлорметані (10 мл). До цієї суміші додають триетиламін (55,34 мкл, 397,01 мкмоль) і ацетилхлорид (28,25 мкл, 397,01 мкмоль). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 10 хв. Розчинник видаляють при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (від 10 % до 100 % етилацетат/гексани) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (100 мг, 164,27 мкмоль, 62,06 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  1,44 (t, 27H), 1,95 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,60 (dd, 1H), 2,78 (bs, 1H), 3,10 (dd, 1H), 4,59 (m, 1H), 5,50 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,11 (d, 1H).

Препаративна методика 16: (1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфанілметил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонова кислота

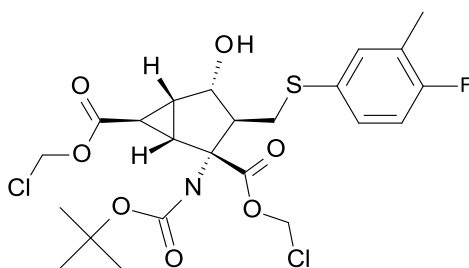


Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфанілметил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат (4,11 г, 7,19 ммоль) відважують в однолітрову колбу з круглим дном, у яку вміщений якор магнітної мішалки. Додають розчин хлористого водню (4н у діоксані, 120 мл, 480,0 ммоль). Суміш нагрівають до температури 70°C протягом 2 год., і потім витримують з охолодженням до температури навколишнього середовища. Розчинник видаляють при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок розчиняють у дихлорметані (200 мл), і видаляють розчинник при зниженому тиску до одержання залишку. Це повторюють ще два рази до одержання гідрохлориду (1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонової кислоти. Цей матеріал розчиняють у тетрагідрофурані (100 мл) з одержанням суспензії. До цієї суспензії додають триетиламін (40,08 мл, 287,57 ммоль). Суспензію перемішують протягом 10 хв, після чого додають метанол (50 мл). До реакційної суміші додають ди-трет-бутилдикарбонат (4,71 г, 21,57 ммоль), і нагрівають суміш до температури 80°C протягом 2 год. Суміш витримують з охолодженням до температури навколишнього середовища, і видаляють розчинник при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок розчиняють в ацетонітрилі (50 мл), переносять до ділильної лійки і промивають гексанами. Шар ацетонітрилу відокремлюють, і видаляють при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок суспендують у діетиловом ефірі, переносять до ділильної лійки, промивають 1н водним розчином HCl, сушать сульфатом магнію, фільтрують, і концентрують при зниженому тиску до одержання вказаної в заголовку сполуки (3 г, 6,53 ммоль, 90,82 % вихід). MS (m/z): 457,8 (M-H).

Наведені нижче сполуки одержують по суті за препаративною методикою 16:

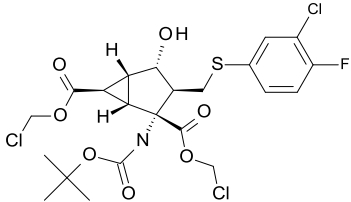
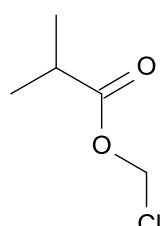
Препаративна мето-дика №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS(m/z)
17	(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3-хлор-4-фторфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонова кислота		76,2	(M+H): 476,0
18	(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонова кислота		94,6	(M-H): 453,8
19	(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3,4-диметилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонова кислота		92,3	(M+H): 450,2
20	Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3-хлорфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		95,6	(M-H): 440,0

Препаративна методика 21: Біс(хлорметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат

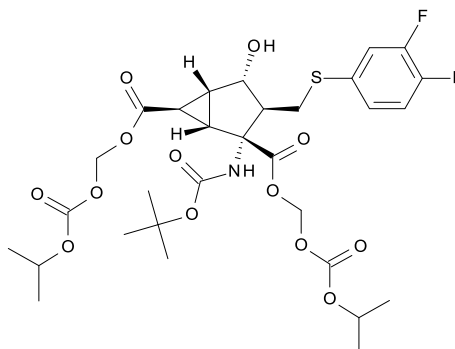


До перемішуваної суміші (1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонової кислоти (2,4 г, 5,27 ммоль), бісульфату тетра(н-бутил)амонія (178,90 мг, 526,89 мкмоль) та бікарбонату натрія (3,54 г, 42,15 ммоль) у дихлорметані (13,2 мл) і воді (13,2 мл) додають хлорметилхлорсульфат (1,20 мл, 11,59 ммоль). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 18 год. Потім реакційну суміш виливають у воду, і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушать сульфатом магнію, фільтрують, і концентрують до одержання залишку. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (20-35 % етилацетат/гексани) до одержання вказаної в заголовку сполуки (1,37 г, 2,48 ммоль, 47 % вихід). MS (m/z): 574,0 (M+Na).

Наведені нижче сполуки одержують по суті за препаративною методикою 21:

Препаратив- на методика №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z) або ЯМР
22	(Біс(хлорметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3-хлор-4-фторфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		31,2	(M+Na): 593,97
23	Хлорметил-2-метилпропаноат		95,8	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> Cl) δ 1,17 (d, 6H), 2,58 (m, 1H), 2,48 (d, 1H), 5,67 (s, 2H)

Препаративна методика 24: Біс(1-метилетоксикарбоніл)окси)метил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



5

Карбонат калію (668,43 мг, 4,79 ммоль), йодид натрію (75,03 мг, 500,58 мкмоль) додають до розчину (1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонової кислоти (1 г, 2,18 ммоль) у диметилформаміді (13,06 мл). Суміш перемішують протягом 10 хв при температурі навколишнього середовища. Додають хлорметилізопропілкарбонат (1 г, 6,53 ммоль). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 18 год. Додають оцтову кислоту (4 мл), і перемішують суміш протягом 10 хв. Об'єм розчинника упарюють приблизно до 10 мл при зниженому тиску з одержанням в'язкого залишку. Залишок розбавляють діетиловим ефіром, і перемішують протягом 10 хв. Розчин пропускають через фільтр, і видаляють розчинник при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок залишається під високим вакуумом протягом 1 год. Згаданий залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії, елюють (від 0 % до 35 % тетрагідрофуран/гексани) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,88 г, 1,27 ммоль, 58,5 % вихід). MS (m/z): 714,2 (M+Na).

Наведені нижче сполуки одержують по суті за препаративною методикою 24:

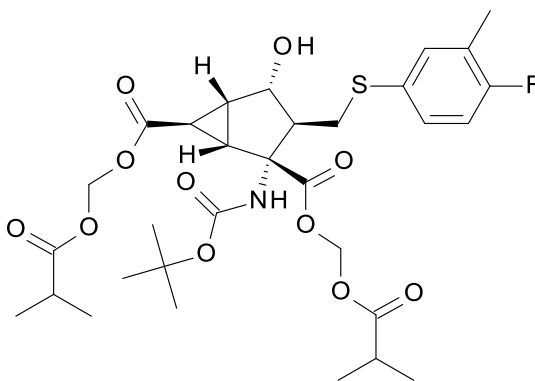
20



Препаратив-на методика №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z)
25	(Біс(ізопропоксикарбонілоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3-хлор-4-фторфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		52,9	(M+Na): 730,2
26	Біс(ізопропоксикарбонілоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		35,8	(M+Na): 709,8
27	Біс(етоксикарбонілоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		62,7	(M+Na): 686,2
28	Біс(етоксикарбонілоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3-хлор-4-фторфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		44,9	(M+Na): 702,2
29	Біс(етоксикарбонілоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		39,7	(M+Na): 682,0
30	Біс(етоксикарбонілоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3,4-диметилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		31,4	(M+Na): 677,8

Препаративна методика №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z)
31	Біс(етоксикарбонілоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фторфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		62,4	(M+Na): 668,2
32	Біс(ацетоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		60,3	(M+Na): 622,00
33	Біс(ацетоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3-хлор-4-фторфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		51,2	(M+Na): 642,00
34	Біс(2-метилпропаноїлоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		29,5	(M+Na): 682,00

Препаративна методика 35: Біс{[(2-метилпропаноїл)окси]метил}(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



5

Ізомаляну кислоту (0,21 г, 2,42 ммоль) розчиняють у диметилформаміді (10 мл). До цього розчину додають карбонат калію (0,54 г, 3,87 ммоль). Суміш перемішують при температурі 50°C протягом 3 год., після чого охолоджують до кімнатної температури. До суміші додають біс(хлорметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат (535 мг, 0,97 ммоль). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 18 год. Суміш розбавляють етилацетатом, переносять до ділільної лійки, промивають розсолон,

10

сушать сульфатом магнію, і концентрують при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (10-40 % етилацетат/гексани) з одержання вказаної в заголовку сполуки (230 мг, 0,36 ммоль, 37 %). MS (m/z): 678,2 (M+Na).

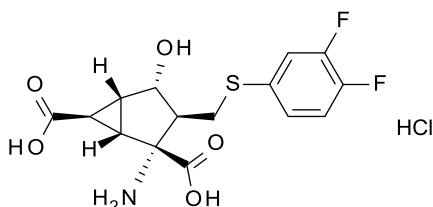
Наведені нижче сполуки одержують по суті за препаративною методикою 35:

5

Препаративна методика №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z)
36	(Біс(2-метилпропаноїлоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3-хлор-4-фторфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		37,0	(M+Na): 698,0
37	Біс[(2S)-2-метилбутаноїл]оксиметил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		52,0	(M+Na): 706,2
38	Біс(2-етилбутаноїлоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		30,2	(M+Na): 733,8
39	Біс(3-метилбутаноїлоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		29,1	(M+Na): 706,2
40	Біс(циклопропанкарбонілоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		40,6	(M+Na): 674,0
41	Біс(циклопентанкарбонілоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		51,8	(M+Na): 730,2

Препаративна методика №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z)
42	Біс(пропаноїлоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		19,8	(M+Na): 650,0
43	Біс(пропаноїлоксиметил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[(3-хлор-4-фторфеніл)сульфанілметил]-4-гідрокси-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат		28,0	(M+Na): 670,0

Приклад 1: (1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0] гексан-2,6-дикарбонової кислоти гідрохлорид



- 5 Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат (0,58 г, 7,19 ммоль) відважують у 100 мл колбу з круглим дном, у яку вміщений якір магнітної мішалки. Додають розчин хлористого водню (4н у діоксані, 33 мл, 132,0 ммоль). Суміш нагрівають до температури 70°C протягом 2 год., і потім витримують з охолодженням до температури навколишнього середовища. Розчинник видаляють при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок розчиняють у дихлорметані (50 мл), і видаляють розчинник при зниженому тиску до одержання залишку. Це повторюють ще три рази з одержанням вказаної в заголовку сполуки (567 мг, 1,43 ммоль, 97 % вихід). MS (m/z): 360,0 (M+1).

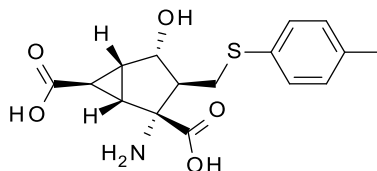
Наведені нижче сполуки одержують по суті за способом Прикладу 1:

15

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z)
2	(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[(3-хлор-4-фторфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонової кислоти гідрохлорид		57,1	(M+H): 376,0
3	(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[(4-фтор-3-метилфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонової кислоти гідрохлорид		93,4	(M+H): 356,0

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z)
4	(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-{{{3,4-дихлорфеніл}сульфаніл}метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонової кислоти гідрохлорид		101,4	(M+H): 392,0
5	(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-{{{3-хлорфеніл}сульфаніл}метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонової кислоти гідрохлорид		82,6	(M+H): 358,0
6	(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-{{{4-фторфеніл}сульфаніл}метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонової кислоти гідрохлорид		110,4	(M+H): 341,8
7	(1R, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-{{{4-фтор-3-метилфеніл}сульфаніл}метил}-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)сульфаніл)біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонової кислоти гідрохлорид		93,0	(M+H): 438,8

Приклад 8: (1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-4-гідрокси-3-{{{4-метилфеніл}сульфаніл}метил}біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонова кислота



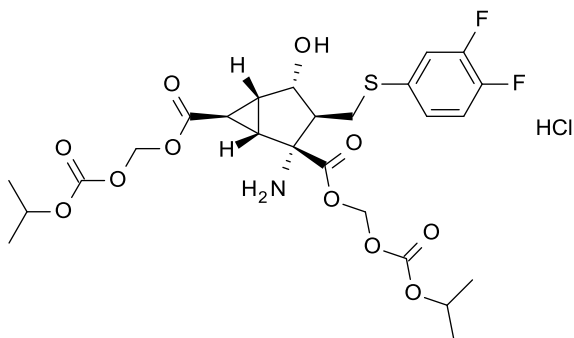
- 5 Ди-трет-бутил (1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-гідрокси-3-(п-толілсульфанілметил)біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат (300 мг, 545,73 мкмоль) вміщують у пробірку для мікрохвильової печі. У пробірку додають воду (2 мл, 110 ммоль) і оцтову кислоту (2 мл, 34,9 ммоль). Одержану суміш нагрівають у мікрохвильовій печі до температури 140°C протягом 20 хв. Розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку
- 10 сполуки (165 мг, 489,04 мкмоль, 89,6 %). MS (m/z): 338,0 (M+H).

Наведені нижче сполуки одержують по суті за способом Прикладу 8:

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z)
9	(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-{{{3,4-диметилфеніл}сульфаніл}метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонова кислота		96,3	(M+H): 352,0

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z)
10	(1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-4-(ацетиламіно)-2-аміно-3-[[4-фтор-3-метилфеніл]сульфаніл]метил}біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонова кислота		93,2	(M+H): 397,0
11	(1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2,4-діаміно-3-[[4-фтор-3-метилфеніл]сульфаніл]метил}біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонова кислота		84,6	(M+H): 355,2

Приклад 12: Біс{[(1-метилетокси)карбоніл]окси}метил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[3,4-дифторфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид



5

Біс{[(1-метилетокси)карбоніл]окси}метил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[[3,4-дифторфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат (0,88 г, 1,27 ммоль) розчиняють у хлористому водні (4н у діоксані, 30 мл, 120,00 ммоль), і перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1,5 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску до одержання залишку. Залишок розчиняють у дихлорметані, і видаляють розчинник при зниженому тиску. Цей процес повторюють 8 разів. Залишок залишається під високим вакуумом протягом ночі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,692 г, 1,10 ммоль, 86,61 % вихід). MS (m/z): 591,8 (M+H).

Наведені нижче сполуки одержують по суті за способом Прикладу 12:

15

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z)
13	Біс{[(2-метилпропаноїл)окси]метил}(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[4-фтор-3-метилфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		90,8	(M+H): 555,8
14	Біс{[(2-метилпропаноїл)окси]метил}(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[3-хлор-4-фторфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		95,5	(M+H): 575,8

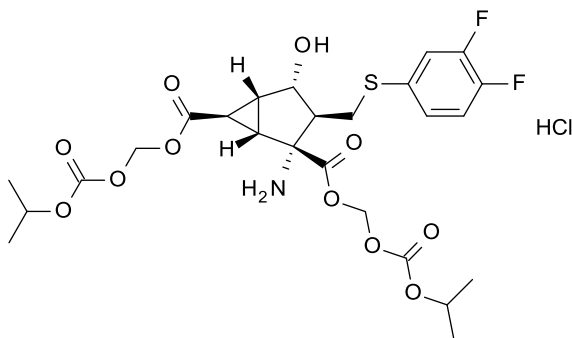
Приклад №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z)
15	Біс[(пропаноїлокси)метил](1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[4-фтор-3-метилфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		93,3	(M+H): 528,0
16	Біс[(пропаноїлокси)метил](1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[3-хлор-4-фторфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		55,5	(M+H): 548,0
17	6-([[(2S)-2-метилбутаноїл]окси]метил)-2-([[(2S)-2-метилбутаноїл]окси]метил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[4-фтор-3-метилфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		68,2	(M+H): 584,0
18	Біс[[циклопентилкарбоніл]окси]метил}(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[4-фтор-3-метилфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		71	(M+H): 608,2
19	Біс[[етоксикарбоніл]окси]метил}(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[3,4-диметилфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		79,4	(M+H): 556,2
20	Біс[[2-метилпропаноїл]окси]метил}(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[3,4-дифторфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		89,7	(M+H): 560,2
21	Біс[[етоксикарбоніл]окси]метил}(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[4-фторфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		89,5	(M+H): 546,2

Приклад №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z)
22	Біс(((1-метилетокси)карбоніл)окси)метил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-(((3-хлор-4-фторфеніл)сульфаніл)метил)-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		100	(M+H): 607,8
23	Біс(((1-метилетокси)карбоніл)окси)метил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-(((4-фтор-3-метилфеніл)сульфаніл)метил)-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		101,5	(M+H): 587,8
24	Біс(((2-етилбутаноїл)окси)метил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-(((4-фтор-3-метилфеніл)сульфаніл)метил)-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		36,5	(M+H): 612,0
25	Біс(((3-метилбутаноїл)окси)метил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-(((4-фтор-3-метилфеніл)сульфаніл)метил)-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		36,1	(M+H): 584,2
26	Біс((ацетилокси)метил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-(((4-фтор-3-метилфеніл)сульфаніл)метил)-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		84,6	(M+H): 500,0
27	Біс((ацетилокси)метил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-(((3-хлор-4-фторфеніл)сульфаніл)метил)-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		94,7	(M+H): 520,0
28	Біс(((циклопропілкарбоніл)окси)метил)(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-(((4-фтор-3-метилфеніл)сульфаніл)метил)-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		79,2	(M+H): 552,2



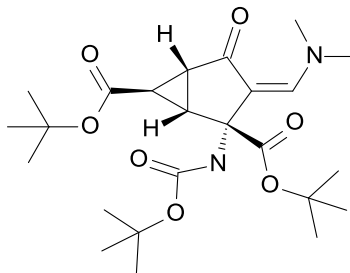
Приклад №	Хімічна назва	Структура	Вихід (%)	Фізичні дані MS (m/z)
29	Біс{[(етоксикарбоніл)окси]метил}(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[[3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		96,2	(M+H): 564,2
30	Біс{[(етоксикарбоніл)окси]метил}(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[[4-фтор-3-метилфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		96,2	(M+H): 560,2
31	Біс{[(етоксикарбоніл)окси]метил}(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[[3-хлор-4-фторфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид		95,1	(M+H): 580,0

Приклад 32: Біс{[(1-метилетокси)карбоніл]окси]метил}(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[[3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид



5

Стадія 1: Ди-трет-бутил(1S, 2R, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(диметиламінометил)-4-оксо-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат

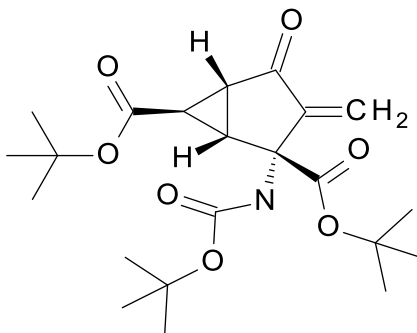


10

Трет-бутоксидіс(диметиламіно)метан (481,1 мл, 2,33 моль) додають до суспензії ди-трет-бутил(1S, 2S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату (600 г, 1,46 моль) у безводному толуолі (3,6 л) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш нагрівають при температурі 80°C протягом 3 год. і 45 хв, потім

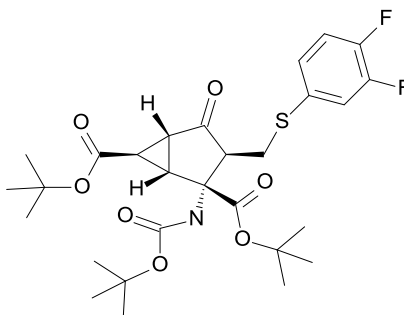
охолоджують до кімнатної температури, і перемішують протягом ночі. Об'єм реакційної суміші зменшують in vacuo, розбавляють метил-трет-бутиловим ефіром (1,8 л) і гексаном (1,8 л), і перемішують протягом 3 год. при температурі 15°C. Через 3 год. одержану тверду речовину збирають шляхом фільтрування, промивають холодним гексаном (2×1,8 л), і сушать у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (620,4 г, вихід 91 %). HPLC-MS: 98 %.

Стадія 2: Ди-трет-бутил(1S, 2R, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-метиліден-4-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



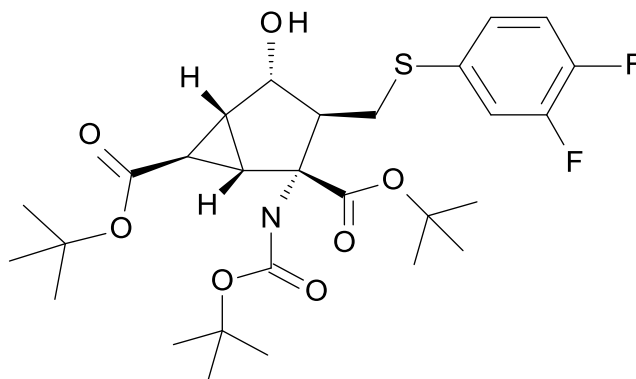
До розчину ди-трет-бутил(1S, 2R, 5R, 6R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(диметиламінометилден)-4-оксо-біцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату (620,4 г, 1,33 моль) у безводному тетрагідрофурані (12 л) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають триетиламін (277,3 мл, 1,99 моль). Суміш охолоджують до температури -47°C, і краплями впродовж 2 год. додають розчин гідриду диізобутилалюмінію (1 М в гексані, 2,06 л, 2,06 моль). Одержану суміш перемішують при температурі -47°C. Через 1 год. 15 хв краплями при температурі -47°C додають оцтову кислоту (118 мл, 2,06 моль), суміш нагрівають до кімнатної температури, і потім перемішують протягом ночі. Додають 20 % розчин H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> у воді до pH=2. Органічну фазу відокремлюють, і екстрагують водну фазу етилацетатом (2×1,7 л). Об'єднані органічні фази послідовно промивають 10 % водним розчином HCl (1,5 л), водою (1,5 л) і розсолон (1,5 л), сушать безводним сульфатом натрію, фільтрують, і концентрують з одержанням твердої речовини. Одержану тверду речовину розтирають з водою (3,2 л), збирають шляхом фільтрування, після чого сушать з одержанням вказаної в заголовку сполуки (558,2 г, вихід 99 %). HPLC-MS: 97,4 %.

Стадія 3: Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



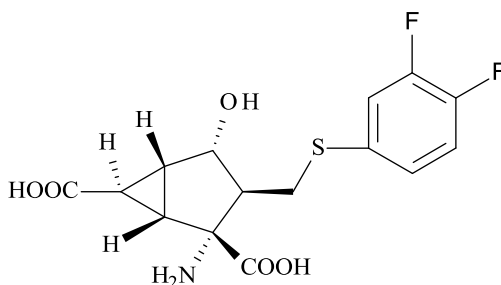
Суспензію ди-трет-бутил(1S, 2R, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-метиліден-4-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату (350,00 г, 826,43 ммоль) у толуолі (2,95 л) обробляють 3,4-дифторбензолтіолом (172,49 г, 1,18 моль) і триетиламіном (205,61 мл, 149,28 г, 1,48 моль) при температурі 25°C. Суміш перемішують при температурі 80°C. Через дванадцять годин реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, послідовно промивають 2н водним розчином NaOH (pH=10) і 1н водним розчином HCl (pH=4), сушать MgSO<sub>4</sub>, і концентрують in vacuo до одержання залишку. Залишок розтирають з гексаном (1 л), і видаляють розчинник до одержання вказаної в заголовку сполуки (664 г, 100 % вихід).

Стадія 4: Ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



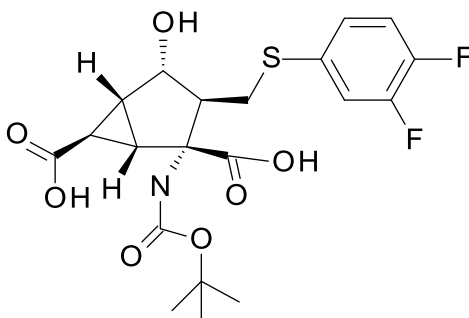
1н розчин (R)-метилоксазаборолідину у толуолі (228,21 мл) і боран-метилсульфідного комплексу (86,68 г, 101,98 мл, 1,14 моль) у безводному метил-трет-бутиловому ефірі (4,56 л) охолоджують до температури -40°C. До цього розчину через краплинну лійку впродовж 2 год. додають розчин ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[[3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату (650,00 г, 1,14 моль) у метил-трет-бутиловому ефірі (3,42 л), після чого вказану реакційну суміш нагрівають до температури 0°C. Через 1 год. додають метанол (461,80 мл, 11,41 моль), і підтримують внутрішню температуру нижче 15°C. Реакційну суміш промивають 2н водним розчином NaOH (2 л), сушать  $MgSO_4$ , і концентрують *in vacuo* до одержання залишку. Залишок очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (від 8:1 до 1:1 гексан/етилацетат) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (580 г, 89 % вихід).

Стадія 5: (1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[[3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонова кислота



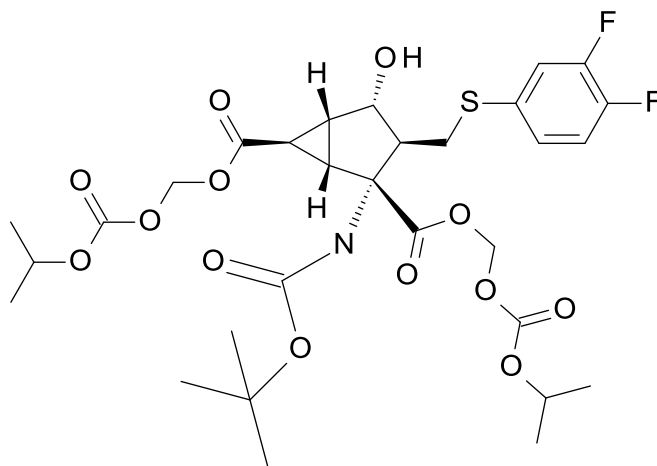
Воду (1,10 л) і 12,18 М розчин хлористого водню у воді (789,88 мл, 9,62 моль) додають до розчину ди-трет-бутил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[(3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил}-4-гідроксибікло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату (550,00 г, 962,07 ммоль) у 1,4-діоксані (192,41 мл). Одержану суспензію перемішують при температурі 100°C. Через 12 год. реакційну суміш охолоджують до температури 25°C, перемішують протягом 12 год., а потім підлучують розчином NaOH (50 % (мас.)) до pH=2,65. Одержану суміш перемішують при температурі 10°C протягом 30 хв, після чого осад збирають шляхом фільтрування, промивають водою (1 л) і метил-трет-бутиловим ефіром (1 л), і сушать протягом 2 год. при температурі 25°C, і потім при температурі 60°C в печі до постійної маси з одержанням вказаної в заголовку сполуки (300 г, 87 % вихід). MS (m/z): 360 (M+1).

Стадія 6: (1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[[3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибікло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонова кислота



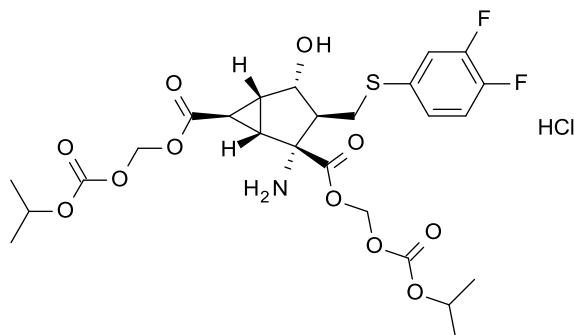
Триетиламін (407,27 мл, 2,92 моль) і [2-(трет-бутоксикарбонілоксиіміно)-2-фенілацетонітрил] (308,39 г, 1,25 моль) додають до суспензії (1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[3,4-дифторфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонової кислоти (300,00 г, 834,84 ммоль) у 1,4-діоксані (500,9 мл) і воді (500,9 мл) при температурі 25°C. Цю суміш нагрівають до температури 50°C. Через 12 год. реакційну суміш охолоджують до температури 25°C, розбавляють водою (2,5 л), і промивають метил-трет-бутиловим ефіром (6×1 л). 1н водним розчином НСІ доводять основність водної фази до рН=2, і екстрагують етилацетатом (3×2 л). Об'єднані етилацетатні екстракти промивають розсолем, сушать MgSO<sub>4</sub>, і концентрують in vacuo з одержанням вказаної в заголовку сполуки (250 г, 65 % вихід). MS (m/z): 360 (M<sup>+</sup>-Вос).

Стадія 7: Біс(1-метилетокси)карбоніл(окси)метил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[[3,4-дифторфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат



Розчин (1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-[[3,4-дифторфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонової кислоти (150,00 г, 326,46 ммоль) у диметилформаміді (3,38 л) послідовно обробляють карбонатом калію (180,48 г, 1,31 моль), хлорметилізопропілкарбонатом (149,43 г, 979,39 ммоль) і йодидом натрію (9,79 г, 65,29 ммоль), і перемішують суміш у атмосфері азоту при температурі 25°C. Через 12 год. до згаданої суміші додають воду (1,5 л), тверді речовини відфільтровують, і екстрагують фільтрат метил-трет-бутиловим ефіром (3×1,5 л). Об'єднані органічні шари послідовно промивають водою, розсолем, сушать MgSO<sub>4</sub>, і концентрують in vacuo. Одержаний залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (від 2:1 до 1:1 гексан/етилацетат) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (225 г, 70 % вихід). MS (m/z): 592 (M<sup>+</sup>-Вос).

Стадія 8: Біс(1-метилетокси)карбоніл(окси)метил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-аміно-3-[[3,4-дифторфеніл]сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилату гідрохлорид



Біс({(1-метилетокси)карбоніл}окси)метил(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-[(трет-  
бутоксикарбоніл)аміно]-3-[[3,4-дифторфеніл)сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-  
2,6-дикарбоксилат (124,9 г, 180,57 ммоль) обробляють 4н розчином хлористого водню у 1,4-  
діоксані (1,12 л, 4,50 моль) при температурі 25°C. Через 90 хв розчинник видаляють in vacuo, і  
5 суспендують залишок у метил-трет-бутиловому ефірі (1 л) протягом 30 хв. Одержаний осад  
збирають шляхом фільтрування, промивають метил-трет-бутиловим ефіром (500 мл), і сушать в  
сушильній шафі при температурі 45°C протягом 16 год. Одержану сіль розчиняють у  
дихлорметані і воді, потім нейтралізують триетиламіном. Органічну фазу відокремлюють,  
10 сушать MgSO<sub>4</sub>, і концентрують in vacuo з одержанням залишку. Цей залишок очищають за  
допомогою хроматографії на силікагелі (від 3:1 до 1:1 гексан/етилацетат) з одержанням вільної  
основи, яку обробляють 4н розчином HCl у 1,4-діоксані (950 мл) при температурі 25°C. Через 15  
хв розчинник випарюють in vacuo, і залишок суспендують у метил-трет-бутиловому ефірі (1 л) і  
гексанах (250 мл). Одержану тверду речовину фільтрують, промивають метил-трет-бутиловим  
15 ефіром (500 мл), і сушать in vacuo при температурі 45°C до постійної маси з одержанням  
вказаної в заголовку сполуки (98,5 г, 87 % вихід). MS (m/z): 592 (M+1).

Літературні дані (Witkin, Jeffrey M., and Eiler, William J.A. (2006), Antagonism of Metabotropic  
Glutamate Group II Receptors in the Potential Treatment of Neurological and Neuropsychiatric  
Disorders. Drug Development Research vol 67, pg. 757-769; and Yasuhara, Akito and Chaki,  
20 Shigeyuki, (2010) Metabotropic Glutamate Receptors: Potential Drug Targets for Psychiatric  
Disorders, The Open Medicinal Chemistry Journal, vol. 4, pg. 20-36.) і дані, які були одержані під  
час проведення доклінічних досліджень на тваринах, підтверджують роль антагоністів mGlu2/3 у  
лікуванні депресивних розладів та розладів, що супроводжуються надмірною сонливістю.  
Зокрема встановлено, що антагоністи рецепторів mGlu 2/3 є ефективними у разі моделей  
25 депресивних розладів і стимулювання неспання на гризунах із застосуванням моніторингу ЕЕГ  
гризунів без непропорційної або клінічно значущої гіперактивності або надмірної компенсаторної  
гіперсомнії. Підвищена настороженість проявляється підвищенням уваги, поліпшенням  
когнітивних функцій та ймовірністю зниження стомлюваності. Оскільки попередньо описані  
розлади представляють собою звичайні супутні хворобливі клінічні стани, антагоніст рецепторів  
30 mGlu2/3 може бути особливо ефективним для специфічних груп пацієнтів, наприклад, пацієнтів  
з тяжким депресивним розладом, депресією, що не піддається лікуванню, уніполярною  
депресією, дистимією та/або циклотимією чи будь-якими розладами, що супроводжуються  
надмірною сонливістю. Розлади, що супроводжуються надмірною сонливістю, можуть включати,  
але без обмеження ними, надмірну денну сонливість (EDS), гіперсомнію, пов'язану з  
35 обструктивним апное сну або нарколепсією, порушення циркадних ритмів (у тому числі, але без  
обмеження ними, розлад, пов'язаний із змінним трудовим графіком, розлад, пов'язаний з  
пересіканням часових поясів, синдром затримки фази сну, синдром передчасної фази сну і  
синдром не 24-годинного циклу сну і неспання), ідіопатичну гіперсомнію та/або надмірну  
сонливість, пов'язану з невідновлювальним сном (NRS).

Для подальшої демонстрації характеристик сполук за цим винаходом, репрезентативні  
сполуки можуть бути застосовані при проведенні наведених нижче аналізів in vitro та in vivo:

Аналізи ефекту антагоністів рецепторів mGlu2 і mGlu3 на продукування цАМФ

Антагоністичну активність аналізують на рекомбінантних клітинах AV12, що стабільно  
експресують людські рецептори mGlu2 або mGlu3 і паючий транспортер глутамату EAAT1  
45 (транспортер збуджувальної амінокислоти 1). Клітинні лінії підтримували шляхом культивування  
в середовищі DMEM (модифіковане за способом Дюльбекко середовище Ігла) з високим вмістом  
глюкози і гідрохлориду піридоксину, доповненому 5 % діалізованої сироватки плода крупної  
рогатої худоби (FBS), 1 mM розчином пірувату натрію, 1 mM розчином HEPES і 1 mM розчином  
L-глутаміну; генетицин і гігromіцин В застосовуються як селективні антибіотики. Зливні культури

вирощують при температурі 37°C в атмосфері, що містить 6,5 % CO<sub>2</sub>, з пересіванням двічі на тиждень. Клітини збирають із застосуванням 0,25 % трипсину, суспендують у живильному середовищі для заморожування (FBS з 10 % DMSO) з густиною 10<sup>7</sup> клітин/мл, і аліквоти зберігають у рідкому азоті. За двадцять чотири години до проведення аналізу клітини висівають з густиною 8000-10000 клітин на лунку на 96-лункові напівчорні планшети (Costar 3875), оброблені культурою клітин тканини у 50 мкл середовища DMEM з високим вмістом глюкози і гідрохлориду піридоксину, доповненого 5 % діалізованої FBS, 1 мМ розчином пірувату натрію, 1 мМ розчином HEPES, 100 мкг/мл ампіциліну і 250 мкМ (mGlu2) або 125 мкМ (mGlu3) розчину L-глутаміну.

Інверсію пригнічення форсколін-стимульованого продукування цАМФ досліджуваними сполуками визначають з використанням методу гомогенної флуоресценції з часовим розділенням (HTRF; компанія Cisbio, № за каталогом: 62AM4PEB). Середовище видаляють, і клітини інкубують з 100 мкл цАМФ-стимульовального буферу (STIM) протягом 30 хв при температурі 37°C. (Буфер STIM містить 500 мл HBSS, 1000 мл DPBS, 0,034 % BSA, 1,67 мМ HEPES і 500 мкМ IBMX (компанія Sigma, № за каталогом: I5879)) Сполуки випробують за 10-точковою кривою залежності "концентрація-ефект", використовуючи 3× послідовне розведення з подальшим 40-кратним розведенням у буфері STIM. DCG IV (компанія Tocris, № за каталогом: 0975) відіграє роль еталонного агоніста. Кінцева реакційна суміш містить 1 мкМ (для mGlu2) або 3 мкМ (для mGlu3) форсколіна (компанія Sigma, № за каталогом: F6886), DCG IV у кількості, що становить EC<sub>90</sub>, і до 25 мкМ досліджуваної сполуки. Клітини інкубують при температурі 37°C протягом 20 хв. Для визначення рівнів цАМФ, кон'югат цАМФ-d2 і кон'югат анти-цАМФ-кріпат у лізисному буфері інкубують з обробленими клітинами при кімнатній температурі протягом 1 год. (mGlu2) або 1,5 год. (mGlu3). Сигнал HTRF виявляють за допомогою планшет-рідери EnVision (компанія Perkin-Elmer) для обчислення відношення флуоресценції 665 нМ/620 нМ. Необроблені дані перетворюють на кількість цАМФ (пмоль/лунку) з використанням стандартної кривої цАМФ, яку одержують для кожного експерименту. Відносні значення IC<sub>50</sub> розраховують у межах повного (від максимального до мінімального значень) діапазону кривої залежності "концентрація-ефект", із застосуванням програми (ActivityBase v5.3.1.22) для підгонки до чотирипараметрової логістичної кривої.

Аналізи з використанням FLIPR і цАМФ для визначення селективності рецепторів mGlu Відносна антагоністична активність сполук за цим винаходом стосовно інших людських рецепторів mGlu може оцінюватись за допомогою аналізу цАМФ або флуорометричного аналізу реакції на кальцій (дивись, наприклад, Fell et al., JPET (у публікації)). Стисло, для проведення цих досліджень використовують індивідуальні клітинні лінії AV12, що містять пацючий транспортер глутамату EAAT1, і які стабільно експресують людські рецептори mGlu1, mGlu 2, mGlu 3, mGlu 4, mGlu 5, mGlu 6 та mGlu 8. Рецептори mGlu1 і mGlu 5 є сполученими з Gq-білком, тому вони природним чином передають сигнал через фосфоліпазу C, викликаючи реакцію, яка полягає у надлишковому виділенні кальцію і яка може бути використаною для визначення активації рецептора за допомогою планшет-рідери для роботи з флуорометричним аналізатором (FLIPR, компанія Molecular Devices). Клітинні лінії, що експресують рецептори mGlu2, mGlu 3, mGlu 4 і mGlu 8, конструюють таким чином, щоб вони експресували субодиницю Gα15, завдяки чому ці Gi-сполучені рецептори будуть спричинювати реакцію надлишкового виділення кальцію, подібно до клітинних ліній, що експресують рецептори mGlu1 та mGlu 5. Рецептор mGlu6 випробовують у форматі цАМФ з використанням способів, аналогічних вказаним вище, які були розроблені для mGlu2 і mGlu3. Ці клітинні лінії підтримують, як описано вище, за винятком того, що кількість L-глутаміну і селективних агентів (генетицин, гіроміцин В, зеоцин і бластицидин) може змінюватись в залежності від клітинної лінії. Зливні культури пересівають двічі на тиждень.

Внутрішньоклітинні рівні кальцію контролюють за допомогою FLIPR до і після додання досліджуваних сполук і барвника Fluo-3 AM (компанія Invitrogen) або Calcium 4 (компанія Molecular Devices), залежно від клітинної лінії. Клітини висівають за 24 год. до аналізу зі змінною концентрацією глутаміну і змінною густиною клітин на лунку, залежно від клітинної лінії. Середовище видаляють, і клітини інкубують з 8 мкМ розчином барвника (50 мкл на лунку) протягом 90 хв або 120 хв (залежно від клітинної лінії) при температурі 25°C. Щоб підтвердити відповідну чутливість клітин, перед кожним експериментом проводять аналіз із застосуванням FLIPR з одноразовим додаванням, що надає можливість одержання 11-точкової кривої залежності "концентрація-ефект" для агоніста глутамата. Результати аналізують за допомогою програми GraphPad Prism v4.03 для розрахунку концентрацій глутамату, необхідних для індукування EC<sub>90</sub> (аналіз антагоністів) і EC<sub>10</sub> (аналіз потенціювальних засобів) реакцій.

Сполуки випробують на кожному рецепторі mGlu у аналізі із застосуванням FLIPR з

дворазовим доданням з використанням 10-точкової кривої залежності "концентрація-ефект", починаючи з кінцевої концентрації 25 мкМ у разі аналізу агоніста і 12,5 мкМ у разі аналізу потенціовальних засобів і антагоністів. Перше додання виявляє будь-яку активність агоніста, а друге додання складається з 100 мкл вибраних концентрацій (залежно від клітинної лінії) глутамату в аналітичному буфері з одержанням EC<sub>10</sub> або EC<sub>90</sub> глутаматної реакції. Впливи агоністів у кількісному відношенні визначають як відсоток стимуляції, індукованої лише сполукою, відносно максимальної реакції глутамату. Впливи антагоністів у кількісному відношенні визначають шляхом обчислення відсотку пригнічення EC<sub>90</sub> глутаматної реакції, спричинюваного сполукою. Ефекти потенціювання у кількісному відношенні визначають як відсоток збільшення при наявності EC<sub>10</sub> глутаматної реакції відносно EC<sub>max</sub> реакції. Всі дані обчислюють як відносні значення IC<sub>50</sub> або EC<sub>50</sub> із застосуванням програми (ActivityBase v5.3.1.22) для підгонки до чотирипараметричної логістичної кривої.

Активність антагоністів на клітинах з рецептором mGlu6 визначають із застосуванням цАМФ за способом, аналогічним описаному вище для визначення активності на рецепторах mGlu2 і mGlu3, за виключенням того, що у ролі еталонного агоністу використовується L-AP4 (компанія Tocris). Для визначення агоністичної активності mGlu6 обчислюють ступінь, до якого згадана сполука пригнічує форсколін-стимульоване продукування цАМФ. Відносні значення IC<sub>50</sub> і EC<sub>50</sub> розраховують у межах повного (від максимального до мінімального значень) діапазону кривої залежності "концентрація-ефект", із застосуванням 4-параметричної логістичної програми підгонки кривої (ActivityBase v5.3.1.22).

Зразкові сполуки, де і R<sup>1</sup>, і R<sup>2</sup> обидва є водень, випробували по суті як описано вище, і встановили, що вони мають високу антагоністичну активність відносно рецепторів mGlu2 і mGlu3. У разі зразкових сполук, де і R<sup>1</sup>, і R<sup>2</sup> обидва не є водень, також встановлено, що вони є селективними антагоністами рецепторів mGlu2 і mGlu3, у зіставленні з рецепторами mGlu інших підтипів. Встановлено, що значення IC<sub>50</sub> для рецепторів mGlu2 і mGlu3 у разі зразкових сполук, де і R<sup>1</sup>, і R<sup>2</sup> обидва є водень, є меншими за 70 нМ і 140 нМ, відповідно, у той час як значення IC<sub>50</sub> для інших випробуваних рецепторів mGlu є значно більшими. Встановлено, що сполуки прикладу 1 і прикладу 2, випробувані по суті як описано вище, мають профілі активності, показані в Таблиці 1.

Таблиця 1

## Дані з селективності

Приклад	mGlu1 % пригнічення @ 12,5 мкМ	mGlu2 IC <sub>50</sub> нМ	mGlu3 IC <sub>50</sub> нМ	mGlu4 % пригнічення @ 12,5 мкМ	mGlu5 % пригнічення @ 12,5 мкМ	mGlu6 IC <sub>50</sub> нМ	mGlu8 % пригнічення @ 12,5 мкМ
1	6,3 %	15,4±2,0	6,2±2,2	17,9 %	-2,0 %	1720	47,0 % (IC <sub>50</sub> 4970 нМ)
2	7,9 %	12,7±2,3	13,4±3,4	28,0 %	21,4 %	1395	68,7 % (IC <sub>50</sub> 7860 нМ)

Крім того, деякі сполуки за цим винаходом демонструють відсутність значної активності на інших фізіологічно важливих рецепторах, таких як, але не обмежуючись ними, на каналі hERG, рецепторах серотоніну (зокрема, 5-HT<sub>2A</sub> і 5-HT<sub>2B</sub>), мускаринових рецепторах (зокрема, M2) і рецепторах iGluR (зокрема iGluR5). Сполуку прикладу 1 випробовували за відомими аналітичними методами і встановили, що вона не має помітної активності на цих рецепторах.

Таким чином, фізіологічно релевантні дози сполук за цим винаходом, як очікується, забезпечать істотне пригнічення рецепторів mGlu2 і mGlu3 in vivo, з одночасною відсутністю істотної взаємодії з іншими рецепторами mGlu або іншими фізіологічно відповідними рецепторами, і тому очікується, що вони забезпечать бажані фармакологічні властивості з одночасним уникненням небажаних впливів, пов'язаних з нецільовою активністю.

Тест примусового плавання мишей (mFST)

mFST є визнаним in vivo аналізом антидепресантної активності (Li et al., J Pharmacol Exp Ther. 319(1):254-9, 2006). Миші, що отримали відомі клінічно ефективні антидепресанти (селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну і/або трициклічні антидепресанти), демонструють поведінку зі зменшеним періодом знаходження у стані нерухомості після

вміщення в бак з водою (поведінка, яка асоціюється з відчаєм). mFST був використаний для оцінки потенційної антидепресантоподібної активності нових антагоністів mGlu2/3 по суті як описано в раніше опублікованих методах (див., наприклад, Li et al., J Pharmacol Exp Ther. 319(1):254-9, 2006). Стисло, використовували мишей-самців лінії NIH-Swiss (компанія Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN) масою 25-30 г. Тварин, розміщених групами, забирали з віварію на ділянку проведення тесту у їх клітках, і надавали їм можливість адаптування до нового середовища впродовж щонайменше 1 год. перед випробуванням. Сполуки, де і R<sup>1</sup>, і R<sup>2</sup> обидва є водень, розчиняли у воді з мінімальною кількістю NaOH, що додавали для розчинення, і вводили інтраперитонеальним шляхом. Сполуки, де R<sup>1</sup> і/або R<sup>2</sup> не є водень, готували у день застосування в 2,0-2,5 % розчині N-метил-піролідінону, після чого суспендували в суміші, що містить 1 % HEC, 0,25 % Tween 80 і 0,05 % піногаснику Dow і вводили пероральним шляхом. Мишей вміщували в циліндр (діаметр: 10 см; висота: 25 см), заповнений водою на 6 см (температура води 22-25°C), на 6 хв. Визначали тривалість періоду знаходження у стані нерухомості протягом останніх 4 хв 6-хвилинного періоду випробування. Мишу реєстрували як нерухому, коли вона плаває нерухомо або робить тільки ті рухи, які є необхідними для утримання голови над водою.

Репрезентативні сполуки випробовували по суті як описано вище, і було встановлено, що вони значно зменшують період знаходження мишей дикого типу у стані нерухомості. Зразкові сполуки, де і R<sup>1</sup>, і R<sup>2</sup> обидва є водень, аналізували по суті як описано вище, і встановили, що вони мають ED<sub>60</sub> меншу за 30 мг/кг при введенні інтраперитонеальним шляхом, з максимальним зменшенням періоду знаходження у стані нерухомості, що становить щонайменше 25 %. Сполуки Прикладу 1, Прикладу 2, Прикладів 12/32 і Прикладу 22 аналізували по суті як описано вище і встановили, що вони мають активність, представлену у Таблиці 2. Таким чином, сполуки за цим винаходом, як очікується, мають антидепресантну активність in vivo.

Таблиця 2

Тест примусового плавання мишей (mFST)

Приклад	ED <sub>60</sub> (мг/кг)	Максимальне зменшення (1-сполука/контроль)*100 %
1	8,0 (i.p.)	36,1 %
2	24,5 (i.p.)	33,5 %
12/32	12,0 (p.o.)	58,4 %
22	20,5 (p.o.)	50,1 %

При проведенні інших експериментів досліджували мишей з видаленими рецепторами (миші з нокаутуванням mGlu2); цих мишей розводять шляхом схрещування гетерозиготних тварин, і використовують як однопіплідних для порівняння -/- і +/- мишей (компанія Taconic Farms). Встановлено, що сполуки Прикладу 1 і Прикладу 2 (10 мг/кг, інтраперитонеально, за 30 хв до випробування) значно скорочують період знаходження у стані нерухомості mGlu2 +/- мишей, але не mGlu2 -/- мишей. Встановлено також, що сполука прикладу 12/32 (30 мг/кг, перорально, за 120 хв до випробування) скорочує період знаходження у стані нерухомості mGlu2 +/- мишей, але не mGlu2 -/- мишей. Ці результати також демонструють, що рецептор mGlu2 додає свій внесок до антидепресантоподібних впливів сполук за цим винаходом.

Сполуки за цим винаходом можуть також бути випробувані в комбінації з іншими сполуками, придатними для лікування депресивних розладів, наприклад, SSRI (селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну), через їх здатність посилювати антидепресантоподібні впливи у порівнянні з будь-якою однією сполукою з двох самостійно. Сполуку прикладу 12 (10 мг/кг, перорально) випробовували у тесті примусового плавання мишей самостійно і у комбінації з флуоксетином (10 мг/кг, інтраперитонеально) або циталопрамом (1 мг/кг, інтраперитонеально), і виявили значне посилення антидепресантоподібного ефекту у порівнянні з будь-якою однією сполукою з двох самостійно, як показано у наведений нижче Таблиці 3. Крім того, результати визначення рівнів активної двокислотної складової сполуки прикладу 12 (тобто, тієї ж самої сполуки, що і вільна основа прикладу 1) у головному мозку та плазмі, і рівнів флуоксетину і циталопраму у плазмі не показують підвищення рівнів впливу, що підтверджує дані про те, що посилення антидепресантоподібної активності обумовлювалось не лише посиленням впливу згаданих сполук на центральну нервову систему.



Таблиця 3

## mFST з SSRI

Сполука(-и)	Період знаходження у стані нерухомості (с.)	Середня квадратична помилка середнього	Максимальне зменшення (1-сполука/контроль)*100 %
Носій	173	14	
Приклад 12	130	17	24,5 %
Флуоксетин	118	16	31,5 %
Приклад 12 + флуоксетин	80	15	53,6 %*
Носій	176	14	
Приклад 12	140	8	20,9 %
Циталопрам	102	18	42,1 %
Приклад 12 + Циталопрам	80	13	54,8 %**

\*Значно відрізняється від сполуки Прикладу 12 або флуоксетину поодинці,  $p < 0,05$

\*\* Значно відрізняється від сполуки Прикладу 12 або циталопраму поодинці,  $p < 0,05$

Моніторинг неспання і поведінки пацюків: Репрезентативні сполуки за цим винаходом випробовували на пацюках щодо їх здатності до збільшення кількості часу в стані неспання без небажаних ефектів, таких як пригнічення швидкого сну, рухова недостатність при пробудженні (непропорційна гіпер-або гіполокомоція) та/або рецидивна гіперсомнія. Піддослідні тварини постійно контролювалися за електроенцефалограмами (ЕЕГ), електроміограмами (ЕМГ) і за руховою діяльністю для визначення сумарного часу неспання, рецидивної гіперсомнії та інтенсивності опорно-рухової діяльності під час неспання. Методи таких досліджень відомі в цій галузі (дивись, наприклад, методи, описані у Edgar DM, Seidel WF. Modafinil induces wakefulness without intensifying motor activity or subsequent rebound hypersomnolence in the rat. J Pharmacology & Experimental Therapeutics 1997; 283: 757-769; van Gelder RN, Edgar DM, Dement WC. Real-time automated sleep scoring: validation of a microcomputer-based system for mice. Sleep 1991, 14: 48-55; and Gross BA, Walsh CM, Turakhia AA, Booth V, Mashour GA, Poe GR. Open-source logic-based automated sleep scoring software using electrophysiological recordings in rats. J Neurosci Methods. 2009; 184(1):10-8.) Дослідження здійснюють так:

Підготовка тварин. Статевозрілих пацюків-самців лінії Wistar (приблизно 270-300 г під час операції) хірургічним шляхом підготовляють для тривалої реєстрації ЕЕГ, ЕМГ, температури тіла і рухів так: пацюкам хірургічним шляхом вводять черепний імплантат, що складається з чотирьох гвинтів з нержавіючої сталі для реєстрації ЕЕГ (два фронтальних [на відстані 3,9 мм допереду від тім'я і  $\pm 2,0$  мм у медіолатеральному напрямку] і два потиличних [на відстані 6,4 мм дозадку від тімені,  $\pm 5,5$  мм у медіолатеральному напрямку]), і з двох покритих тефлоном проводів з нержавіючої сталі для реєстрації ЕМГ (розташованих під трапецієподібними м'язами задньої частини шиї). Всі проводи припаяні до мініатюрного роз'єму (компанія Microtech, Boothwyn, PA) до операції. Імплантат у зборі кріпиться до черепа комбінацією гвинтів з нержавіючої сталі для реєстрації ЕЕГ, ціаноакрилатного клею, нанесеного між роз'ємом імплантату і черепом, та стоматологічного акрилу. Температура тіла і рухова активність контролюється за допомогою мініатюрного передавача (Minimitter PDT4000G, компанія Philips Respironics, Bend, OR), хірургічним шляхом розміщеного в перитонеальній порожнині. Для одужання надаються щонайменше 3 тижні.

Середовище для здійснення реєстрації. Кожного пацюка поміщають в окрему модифіковану мікроізоляторну клітку зі вставленим полікарбонатним фільтром-підіймачем кришки для забезпечення більшого простору над головою у вертикальному напрямку. Гнучкий кабель, який мінімально обмежує рух, з'єднаний на одному кінці з комутатором, прикріпленим до клітки зверху, і на іншому кінці з черепним імплантатом тварини. Кожна клітина знаходиться в окремому, вентиляваному відсіку камери з нержавіючої сталі для реєстрації періодів сну-неспання. Корм і вода є доступними ad libitum, температура навколишнього середовища підтримується на рівні приблизно  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ . 24-годинний цикл чергування світла і темряви (LD 12:12), із застосуванням флуоресцентного освітлення, підтримують протягом усього дослідження. Рівень відносної вологості у середньому дорівнює приблизно 50 %. Тварин не

турбують впродовж щонайменше 30 год. до і після кожної процедури.

Планування дослідження і дозування. Сполуки, де  $R^1$ , і  $R^2$  обидва є водень, розчиняють у воді з мінімальною кількістю NaOH, що додають для розчинення, і вводять інтраперитонеальним шляхом у об'ємі 1,0 мл/кг маси тіла. Сполуки, де  $R^1$  і/або  $R^2$  не є водень, вводять пероральним шляхом у об'ємі 2 мл/кг маси тіла у одному з двох альтернативних носіїв: i) 2,5 % розчин N-метил-2-пірролідінону в гідроксиетилцелюлозі; або ii) 10 % розчин аравійської камеді з 0,05 % піногаснику Dow Corning® у воді. Згаданий носій або дозу однує із сполук вводять псевдодовільно, так що жоден пацюк не зазнає однакової обробки двічі і жоден пацюк не отримує більше двох з 8 процедур впродовж проведення будь-якого одного дослідження. Кожного пацюка виймають з клітки приблизно на хвилину для зважування і піддавання обробці. Перед кожним піддаванням обробці і після неї передбачено період "вимивання" тривалістю щонайменше 6 днів.

Збирання даних. Розпізнавання сну і неспання може бути автоматизованим (наприклад, Van Gelder et al. 1991; Edgar et al. 1997, Winrow et al., 2010; Gross et al., 2009). ЕЕГ посилюють і фільтрують (Х10000, смуга пропускання 1-30 Гц), ЕМГ посилюють та інтегрують (смуга пропускання 10-100 Гц, середньоквадратична інтеграція) з одночасним моніторингом неспецифічної рухової активності (LMA). Стани активації класифікують періодами 10 с тривалості як повільний сон, швидкий сон, неспання або неспання з домінуванням тета-ритму. Рухову активність (LMA) реєструють у вигляді кількості імпульсів за хвилину, і виявляють за допомогою наявних у продажу телеметричних приймачів (ER4000, компанія Minimitter, Bend, OR).

Статистичний аналіз. Вік і маса тіла тварин досліджуваних груп узагальнюються з визначенням середнього, мінімального і максимального значень. Всіх тварин, які мають щонайменше один результат, включають до сумарних результатів (наприклад, ми включаємо відповідні дані з піддавання обробці тварин, для яких дані телеметрії можуть бути використані, а дані ЕЕГ не можуть бути використані). Період спостереження після піддавання обробці поділяється на два післядозувальні інтервали (перші 7 год. і перші 19 год.), де час дозування визначається як початкова година=0. Результати для кожного періоду узагальнюють шляхом обчислення середнього погодинного або сумарного значення для кожного періоду часу. Кожен результат кожного періоду піддають коваріаційному аналізу, приймаючи досліджувану групу і дані піддавання обробці як показники, а відповідні інтервали, що передують обробці (24 год. до проведення обробки), як коваріат. Скориговані середні значення і середні значення змін носія та відповідні середні квадратичні помилки узагальнені для кожної досліджуваної групи. Для кожного результату кожного періоду наведені скориговані значення Р множинних порівнянь за критерієм Даннета. Як показано в Таблиці 1, не всі результати аналізують в усі періоди, що, впливає на частоту появи експериментальних помилок першого роду. Як такі, подальші коректування для багаторазових випробувань не здійснюються.

Визначення ефективності. Порогову ефективну дозу визначають як найнижчу дозу, для якої сумарний час неспання перевищує 50 хв, порівняно з носіями-контролями, протягом перших 7 год. після обробки. Точніше визначення можна зробити шляхом проведення подальших досліджень із застосуванням доз, які ненабагато відрізняються від ефективної дози.

Визначення небажаних впливів. Оцінюють, зокрема, два потенційно небажані впливи: рецидивну гіперсомнію та інтенсифіковану рухову активність (Edgar DM, Seidel WF, 1997).

(i) Рецидивна гіперсомнія може бути визначена як зниження рівнів неспання протягом періоду тривалістю 8-19 год. після застосування ефективних експериментальних доз. Біологічно значуще зниження визначається як більше ніж 50-відсоткове сумарне збільшення протягом перших 7 год. Таким чином, якщо неспання збільшилась на 100 хв протягом перших 7 год., у такому разі, як вважають, біологічно значущим буде зниження сумарного неспання на 50 хв або більше, по відношенню до носіїв-контролів, впродовж періоду тривалістю 8-19 год. після обробки. Групові середні зміни, наведені у Таблиці 2, показують відсутність рецидивної гіперсомнії.

(ii) Інтенсифікована рухова активність визначається як середнє зростання по відношенню до носіїв-контролів, що перевищує 5 LMA імпульсів на хвилину ЕЕГ-визначеного неспання у разі порогової ефективної дози і для якої вказаний ефект є дозозалежним. Усі групові середні збільшення в Таблиці 2 були меншими за 5 імпульсів на хвилину неспання і не залежали від дози.

Зразкові сполуки випробують по суті як описано з визначенням того, що вони стимулюють неспання без значної рецидивної гіперсомнії або інтенсифікованої рухової активності. Зразкові сполуки, де  $R^1$ , і  $R^2$  обидва є водень (вводяться інтраперитонеальним шляхом), випробують по суті як описано з визначенням того, що вони є ефективними у дозах 10 мг/кг або нижче. Сполуку

Прикладу 12 випробують по суті як описано з визначенням того, що вона має профіль сумарного часу неспання та інтенсивність рухової активності, як показано в Таблиці 4.

Таблиця 4

Сумарний час неспання впродовж перших 7 год.

Доза (мг/кг, перорально)	N	Середнє	Середня квадратична помилка	P
60	12	118,9	14,3	<0,0001
30	12	109,3	14,1	<0,0001
10	9	40,2	15,6	0,0368

5 Сумарний час неспання впродовж 8-19 год.

Dose (mg/kg PO)	N	Mean	SE	P
60	12	2,7	14,4	0,8535
30	12	-4,1	14,5	0,7760
10	9	12,1	16,0	0,4546

Інтенсивність рухової активності (примітка 1)

Dose (mg/kg PO)	N	Mean	SE	P
60	7	4,9	2,0	0,0191
30	12	3,0	1,8	0,0939
10	6	4,5	2,0	0,0349

10

Статистика результатів: Середні значення представляють собою різницю у порівнянні з носіями-контролями. SE=середня квадратична помилка; P=значення P з поправкою на численні контрасти для змінної ефективності. Неуточнені значення P показані для визначень "небажаного ефекту" (сумарний час неспання 8-19 год. та інтенсивність рухової активності). Сумарний час неспання наведено у хвилинах. Примітка 1. Інтенсивність рухової активності (LMA)=кількість імпульсів LMA на хвилину ЕЕГ-визначеного неспання, усереднена впродовж перших 7 год. після обробки.

15

На додаток до цього, в трьох окремих експериментах були досліджені миші з одиночною делецією рецептору mGlu2 (-/-), одиночною делецією рецептору mGlu3 (-/-) або подвійною делецією рецепторів mGlu2 (-/-) mGlu3 (-/-). Цих мишей розводять шляхом схрещування гетерозиготних тварин, і використовують як одноприплідних для порівняння -/- і +/- мишей (компанія Taconic Farms). Встановлено, що сполука Прикладу 1 (10 мг/кг, інтраперитонеально) значно збільшує неспання у мишей дикого типу, мишей з одиночним нокаутом mGlu3 (-/-) і мишей з одиночним нокаутом mGlu2 (-/-), хоча і при зниженому рівні дози. На противагу цьому, встановлено, що сполука за Прикладом 1 значно не збільшує неспання у мишей з подвійним нокаутом mGlu2 (-/-) mGlu3 (-/-). Ці результати показують, що обидва рецептори mGlu2 і mGlu3 сприяють стимулюванню ефекту неспання сполук за цим винаходом.

20

Незважаючи на можливість введення сполук, що застосовують у способах за цим винаходом, безпосередньо без будь-якої композиції, вказані сполуки зазвичай вводять у вигляді фармацевтичних композицій, які містять щонайменше одну сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт, і щонайменше один(-у) фармацевтично прийнятний носій, розріджувач та/або допоміжну речовину. Ці композиції можуть вводитись різноманітними шляхами, в тому числі перорально, сублінгвально, інтраназально, підшкірно, внутрішньовенно та внутрішньом'язово. Такі фармацевтичні композиції і способи їх одержання є добре відомими в цій галузі. Дивись, наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21<sup>st</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005). Сполукам Формули I, де R<sup>1</sup> або R<sup>2</sup> чи обидва не є водень, віддають перевагу для перорального введення для поліпшення біодоступності, у той час, як сполукам Формули I, де R<sup>1</sup>, і R<sup>2</sup> обидва є водень, віддають перевагу для внутрішньовенного, інтраперитонеального або внутрішньом'язового введення.

25

30

35

40

Згаданим композиціям, за варіантом, якому віддають перевагу, надають стандартну лікарську форму, де кожна доза містить від приблизно 1 мг до приблизно 600 мг, більше

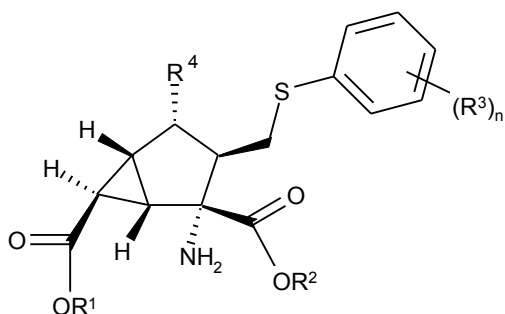
звичайно від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг, наприклад, від приблизно 50 мг до приблизно 250 мг активного інгредієнта. Словосполучення "стандартна лікарська форма" означає фізично дискретні одиниці, придатні як стандартні дози для людей та інших ссавців, де кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного матеріалу, розраховану на спричинення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні із щонайменше одним

фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачів та/або ексципієнтом.

Сполуки Формули I, як правило, ефективні в широкому діапазоні доз. Наприклад, добові дози зазвичай знаходяться в діапазоні від приблизно 0,01 мг/кг маси тіла до приблизно 10 мг/кг маси тіла, більш звичайно від приблизно 0,3 мг/кг маси тіла до 5,0 мг/кг маси тіла, наприклад, від 0,5 мг/кг маси тіла до 3,0 мг/кг маси тіла. У деяких випадках рівні доз нижче нижньої межі вищевказаного діапазону можуть бути більш ніж достатніми, тоді як в інших випадках ще більш високі дози можуть бути застосовані без спричинення будь-якого шкідливого побічного ефекту, і тому вказаний вище діапазон дозування не є призначеним для обмеження обсягу винаходу будь-яким чином. Слід розуміти, що фактично введена кількість сполуки буде визначатися лікарем у залежності від конкретних обставин, у тому числі від стану, що підлягає лікуванню, вибраного шляху введення, фактичної сполуки або сполук, що вводять, віку, маси і реакції конкретного пацієнта, а також від тяжкості симптомів пацієнта.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули



де  $R^1$  і  $R^2$ , кожен незалежно один від одного, є водень,  $C_1$ - $C_3$ алкоксикарбонілоксиметил,  $C_1$ - $C_5$ алкілкарбонілоксиметил або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілкарбонілоксиметил;

$R^3$  незалежно один від інших  $R^3$  у кожному випадку є метил, фтор або хлор;

$R^4$  є гідроксил, аміногрупа, метилкарбоніламіногрупа або 1,2,4-триазолілтіогрупа; і  $n$  дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де кожен з  $R^1$  і  $R^2$  є водень, або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1, де  $R^1$  і  $R^2$  обидва не є водень, або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1, де  $R^1$  і  $R^2$  є однакові і не є водень, або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 4, де кожен з  $R^1$  і  $R^2$  є ізопропілоксикарбонілоксиметил.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де  $n = 2$ , і групи  $R^3$  знаходяться у 3- і 4-положеннях фенольного кільця.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де  $R^3$  незалежно один від інших  $R^3$  у кожному випадку є хлор або фтор.

8. Сполука за п. 1, що являє собою (1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-аміно-3-[[[3,4-дифторфеніл]сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль.

9. Сполука за п. 1, що являє собою біс{[(1-метилетокси)карбоніл]окси}метил(1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-аміно-3-[[[3,4-дифторфеніл]сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат або його фармацевтично прийнятну сіль.

10. Сполука за п. 1, що являє собою (1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-аміно-3-[[[3-хлор-4-фторфеніл]сульфаніл]метил]-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль.

11. Сполука за п. 1, що являє собою біс{[(1-метилетокси)карбоніл]окси}метил(1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-аміно-3-[[[3-хлор-4-

фторфеніл)сульфаніл]метил}-4-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоксилат або його фармацевтично прийнятну сіль.

12. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації із щонайменше одним(ією) фармацевтично прийнятним носієм, допоміжною речовиною або розріджувачем.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у терапії.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні депресивних розладів.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні розладів, що супроводжуються надмірною сонливістю.

16. Сполука для застосування за п. 14 або п. 15 щодо людини.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у одночасній, роздільній або послідовній комбінації з інгібітором повторного поглинання серотоніну при лікуванні депресивних розладів.

18. Сполука для застосування за п. 17, де інгібітором повторного поглинання серотоніну є флуоксетин або циталопрам.

19. Сполука для застосування за п. 17 або п. 18 щодо людини.

20. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятну сіль та інгібітор повторного поглинання серотоніну у комбінації із щонайменше одним(ією) фармацевтично прийнятним носієм, допоміжною речовиною або розріджувачем.

21. Фармацевтична композиція за п. 20, яка **відрізняється** тим, що інгібітором повторного поглинання серотоніну є флуоксетин або циталопрам.