



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62015 (13) C2

(51) 7 C07D47 1/04, 261/20, A61K31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ БЕНЗОІЗОКСАЗОЛУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ (ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) 2001064492

(22) 03 11 1999

(24) 15 12 2003

(86) PCT/IB99/01772, 03 11 1999

(31) 60/113,957

(32) 28 12 1998

(33) US

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р

(72) Брайт Джен Майкл, US, Десай Кішор Амрат-
лап, US

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) WO 92/15580 A, 17 09 1992

WO 95/32967 A, 07 12 1995

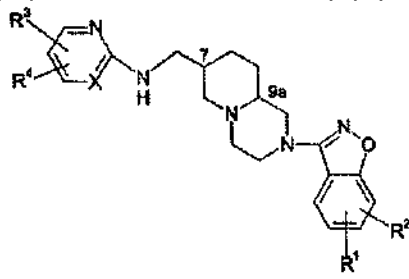
WO 95/31988 A, 30 11 1995

WO 98/50358 A, 12 11 1998

WO 99/52907 A, 21 10 1999

WO 99/06384 A, 11 02 1999

(57) 1 Похідні бензоізоксазолу формули



в якій R^1 , R^2 , R^3 та R^4 вибирають, незалежно, з водню, галогену, (C_1-C_4) алкілу, необов'язково, заміщеного від одного до трьох атомами фтору, (C_1-C_4) алкокси, необов'язково, заміщеного від одного до трьох атомами фтору, та (C_1-C_4) алкокси- (C_1-C_4) алкілу, в якому кожний алкільний замісник може бути необов'язково заміщений від одного до трьох атомами фтору, та

 $X \in \text{CH або N}$,

та їх фармацевтично прийнятні солі

2 Сполука згідно з пунктом 1, яка має абсолютну стереохімію (7R, 9aS)-транс або (7S, 9aS)-цис

3 Сполука згідно з пунктом 1, яка вибрана з (7R, 9aS)-транс-[2-(5-фторбензо[d]ізоксазол-3-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-(5-фторпиримідин-2-іл)амін,

(7R, 9aS)-транс-[2-(5-фторбензо[d]ізоксазол-3-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]пиримідин-2-іламін,

(7S, 9aS)-цис-[2-(5-фторбензо[d]ізоксазол-3-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-(5-фторпиримідин-2-іл)амін,
(7S, 9aS)-цис-(2-бензо[d]ізоксазол-3-ілоктагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)пиримідин-2-іламін,
(7S, 9aS)-цис-(2-бензо[d]ізоксазол-3-ілоктагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-фторпиримідин-2-іл)амін,
(7R, 9aS)-транс-(2-бензо[d]ізоксазол-3-ілоктагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-метилпиримідин-2-іл)амін,
(7S, 9aS)-цис-(2-бензо[d]ізоксазол-3-ілоктагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-метилпиримідин-2-іл)амін,
(7R, 9aS)-транс-(2-бензо[d]ізоксазол-3-ілоктагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-хлоропиримідин-2-іл)амін,
(7S, 9aS)-цис-(2-бензо[d]ізоксазол-3-ілоктагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-хлоропиримідин-2-іл)амін,
(7R, 9aS)-транс-(5-хлоропиримідин-2-іл)-[2-(5-фторбензо[d]ізоксазол-3-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]амін,
(7S, 9aS)-цис-(5-хлоропиримідин-2-іл)-[2-(5-фторбензо[d]ізоксазол-3-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]амін,
(7R, 9aS)-транс-[2-(5-фторбензо[d]ізоксазол-3-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-(5-метилпиримідин-2-іл)амін,
(7S, 9aS)-цис-[2-(5-фторбензо[d]ізоксазол-3-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-(5-метилпиримідин-2-іл)амін,
(7R, 9aS)-транс-[2-(5-фторбензо[d]ізоксазол-3-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-(5-фторпиримідин-2-іл)амін,
(7S, 9aS)-цис-[2-(5-фторбензо[d]ізоксазол-3-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-(5-фторпиримідин-2-іл)амін,
(7R, 9aS)-транс-(2-бензо[d]ізоксазол-3-ілоктагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-фтор-

(13) C2

(11) 62015

(19) UA

3-метилпіридин-2-іл)амін,
(7S,9aS)-цис-(2-бензо[d]ізоксазол-3-ілоктагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-фтор-3-метилпіридин-2-іл)амін,
(7R,9aS)-транс-[2-(5-фторбензо[d]ізоксазол-3-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]піридин-2-іл)амін,
(7R,9aS)-транс-[2-(5-фторбензо[d]ізоксазол-3-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-(5-фтор-3-метилпіридин-2-іл)амін,
(7S,9aS)-цис-[2-(5-фторбензо[d]ізоксазол-3-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-(5-фтор-3-метилпіридин-2-іл)амін, та
(7R,9aS)-транс-(2-бензо[d]ізоксазол-3-ілоктагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-фторпіримідин-2-іл)амін

4 Фармацевтична композиція для лікування розладу або стану вибраного з гіпертензії, депресії, стану загального неспокою, фобій, посттравматичного стрес-синдрому, аутизму, передчасної еякуляції, розладів харчування, ожиріння, хімічних залежностей, "гістамінового" головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обесивно-компульсивного розладу, панічного розладу, розладів пам'яті, хвороби Паркінсона, ендокринних розладів, вазоспазму, мозочкової атаксії, розладів шлунково-кишкового тракту, негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдромів фіброміалгії, нетримання при стресі, хвороби Туретта, трихокриптоманії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку, хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю у ссавця, яка містить ефективну кількість сполуки згідно з пунктом 1, ефективної при лікуванні такого розладу або стану, та фармацевтично прийнятний носій

5 Фармацевтична композиція для лікування розладу або стану, який може лікуватися шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, яка містить кількість сполуки згідно з пунктом 1, ефективної при лікуванні такого розладу або стану, та фармацевтично прийнятний носій

6 Спосіб лікування розладу або стану вибраного з гіпертензії, депресії, стану загального неспокою, фобій, посттравматичного стрес-синдрому, аутизму, передчасної еякуляції, розладів харчування, ожиріння, хімічних залежностей, "гістамінового" головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обесивно-компульсивного розладу, панічного розладу, розладів пам'яті, хвороби Паркінсона, ендокринних розладів, вазоспазму, мозочкової атаксії, розладів шлунково-кишкового тракту, негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдромів фіброміалгії, нетримання при стресі, хвороби Туретта, трихокриптоманії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку, хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю у ссавця, при якому вводять ссавцю, якому потрібне таке лікування, кількість сполуки згідно з пунктом 1, ефективну при лікуванні такого розладу або стану

7 Спосіб лікування розладу або стану, який може лікуватися або якого можливо запобігти шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, при якому вводять ссавцю, якому потрібне таке лікування, кількість сполуки згідно з пунктом 1, ефективну при лікуванні такого розладу або

стану

8 Фармацевтична композиція для лікування розладу або стану вибраного з гіпертензії, депресії, стану загального неспокою, фобій, посттравматичного стрес-синдрому, аутизму, передчасної еякуляції, розладів харчування, ожиріння, хімічних залежностей, "гістамінового" головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обесивно-компульсивного розладу, панічного розладу, розладів пам'яті, хвороби Паркінсона, ендокринних розладів, вазоспазму, мозочкової атаксії, розладів шлунково-кишкового тракту, негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдромів фіброміалгії, нетримання при стресі, хвороби Туретта, трихокриптоманії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку, хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю у ссавця, яка містить ефективну кількість сполуки згідно з пунктом 1, яка є антагоністом або агоністом рецептора серотоніну, та фармацевтично прийнятний носій

9 Фармацевтична композиція для лікування розладу або стану, який може лікуватися шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, яка містить ефективну кількість сполуки згідно з пунктом 1, яка є антагоністом або агоністом рецептора серотоніну, та фармацевтично прийнятний носій

10 Спосіб лікування розладу або стану вибраного з гіпертензії, депресії, стану загального неспокою, фобій, посттравматичного стрес-синдрому, аутизму, сексуальної дисфункції, розладів харчування, ожиріння, хімічних залежностей, "гістамінового" головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обесивно-компульсивного розладу, панічного розладу, розладів пам'яті, хвороби Паркінсона, ендокринних розладів, вазоспазму, мозочкової атаксії, розладів шлунково-кишкового тракту, негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдромів фіброміалгії, нетримання при стресі, хвороби Туретта, трихокриптоманії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку, хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю у ссавця, при якому вводять ссавцю, якому потрібне таке лікування, ефективну кількість сполуки згідно з пунктом 1, яка є антагоністом або агоністом рецептора серотоніну 1A, або є антагоністом або агоністом рецептора серотоніну 1D

11 Спосіб лікування розладу або стану, який може лікуватися шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, при якому вводять ссавцю, якому необхідне таке лікування, ефективну кількість сполуки згідно з пунктом 1, яка є антагоністом або агоністом рецептора серотоніну 1A, або є антагоністом або агоністом рецептора серотоніну 1D

12 Фармацевтична композиція для лікування розладу або стану, який може лікуватися, або якого можна запобігти шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, яка містить

a) фармацевтично прийнятний носій,

b) сполуку згідно з пунктом 1, та

c) інгібітор повторного поглинання 5-НТ або його фармацевтично прийнятну сіль, де кількість активних сполук є такою, що їх комбінація є ефективною при лікуванні такого розладу або стану

13 Фармацевтична композиція згідно з пунктом 12,

яка містить як інгібітор повторного поглинання 5-HT сертралін або його фармацевтично прийнятну сіль

14 Спосіб лікування розладу або стану, який може лікуватися шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, при якому вводять ссавцю, якому потрібне таке лікування або запобігання а) сполуку згідно з пунктом 1, та

б) інгібітор повторного поглинання 5-HT або його фармацевтично прийнятну сіль, де кількість активних сполук є такою, що їх комбінація є ефективною при лікуванні такого розладу або стану

15 Спосіб згідно з пунктом 14, при якому вводять інгібітор повторного поглинання 5-HT, яким є сертралін або його фармацевтично прийнятна сіль

16 Спосіб лікування розладу або стану вибраний з гіпертензії, депресії, стану загального нервоного, фобій, посттравматичний стрес-синдрому, аутизму, сексуальної дисфункції, розладів харчування, ожиріння, хімічних залежностей, "гістамінового" головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обесивно-компульсивного розладу, панічного розладу, розладів пам'яті, хвороби Паркінсона, ендокринних розладів, вазоспазму, мозочкової атаксії, розладів шлунково-кишкового тракту, негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдромів фіброміалгії, нетримання при стресі, хвороби Туретта, трихокриптоманії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку, хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю у ссавця, при якому вводять ссавцю, якому необхідне таке лікування

а) сполуку згідно з пунктом 1, та

б) інгібітор повторного поглинання 5-HT або його фармацевтично прийнятну сіль, де кількість активних сполук є такою, що їх комбінація є ефективною при лікуванні такого розладу або стану

17 Спосіб лікування розладу або стану, який може лікуватися або якого можна запобігти шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, при якому вводять ссавцю, якому необхідне таке лікування

а) антагоніст або агоніст 5-HT_{1A} або його фармацевтично прийнятну сіль, та

б) сполуку згідно з пунктом 1, яка є антагоністом 5-HT_{1D},

де кількість активних сполук є такою, що їх комбінація є ефективною при лікуванні такого розладу або стану

18 Спосіб лікування розладу або стану вибраного з гіпертензії, депресії, стану загального нервоного, фобій, посттравматичного стрес-синдрому, аутизму, сексуальної дисфункції, розладів харчування, ожиріння, хімічних залежностей, "гістамінового"

головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обесивно-компульсивного розладу, панічного розладу, розладів пам'яті, хвороби Паркінсона, ендокринних розладів, вазоспазму, мозочкової атаксії, розладів шлунково-кишкового тракту, негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдромів фіброміалгії, нетримання при стресі, хвороби Туретта, трихокриптоманії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку, хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю у ссавця, при якому вводять ссавцю, якому необхідне таке лікування

а) агоніст або антагоніст 5-HT_{1A} або його фармацевтично прийнятну сіль, та

б) сполуку згідно з пунктом 1, яка є антагоністом 5-HT_{1D},

де кількість активних сполук є такою, що їх комбінація є ефективною при лікуванні або запобіганні такому розладу або стану

19 Фармацевтична композиція для лікування розладу або стану, який може лікуватися шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, що містить

а) агоніст або антагоніст 5-HT_{1A} або його фармацевтично прийнятну сіль, та

б) сполуку згідно з пунктом 1, яка є антагоністом 5-HT_{1D},

де кількість активних сполук є такою, що їх комбінація є ефективною при лікуванні такого розладу або стану

20 Фармацевтична композиція для лікування розладу або стану вибраного з гіпертензії, депресії, стану загального нервоного, фобій, посттравматичного стрес-синдрому, аутизму, сексуальної дисфункції, розладів харчування, ожиріння, хімічних залежностей, "гістамінового" головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обесивно-компульсивного розладу, панічного розладу, розладів пам'яті, хвороби Паркінсона, ендокринних розладів, вазоспазму, мозочкової атаксії, розладів шлунково-кишкового тракту, негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдромів фіброміалгії, нетримання при стресі, хвороби Туретта, трихокриптоманії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку, хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю у ссавця, яка містить

а) агоніст або антагоніст 5-HT_{1A} або його фармацевтично прийнятну сіль, та

б) сполуку згідно з пунктом 1, яка є антагоністом 5-HT_{1D},

де кількість активних сполук є такою, що їх комбінація є ефективною при лікуванні такого розладу або стану

Даний винахід стосується нових гетероарил-аміноетилбензисоксазол заміщених азабіциклічних сполук, проміжних сполук для їх одержання, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, а також стосується їх застосування у медицині

Сполуки згідно з винаходом є селективними агоністами та антагоністами рецепторів серотоніну 1 (5-HT₁), зокрема, одного або обох рецепторів 5-HT_{1A} та 5-HT_{1D}. Вони є корисними у лікуванні або запобіганні мігрені, депресії та інших розладів при яких

рекомендовано застосування агоніста або антагоніста 5-HT1

Опублікований європейський патент 434,561 з датою публікації 26 червня 1991, стосується 7-алкіл-, алкокси- та гідрокси-заміщених-1-(4-заміщених-1-піперазиніл)-нафталенів. Сполуки відносять до агоністів та антагоністів 5-HT1 корисних для лікування мігрені, депресії, стану неспокою, шизофренії, стресу та болю.

Опублікований європейський патент 343,050 з датою публікації 23 листопада 1989, стосується 7-незаміщених, галогензаміщених, та метоксизаміщених-1-(4-заміщених-1-піперазиніл)-нафталенів, корисних у медицині у якості лігандів 5-HT1A.

Опублікована заявка PCT WO 94/21619, датою публікації якої є 29 вересня 1994, стосується похідних нафталену у якості агоністів та антагоністів 5-HT1.

Опублікована заявка PCT WO 96/00720, датою публікації якої є 11 січня 1996, стосується нафтилових етерів, що використовуються у якості агоністів та антагоністів 5-HT1.

Опублікований європейський патент 701,819, датою публікації якого є 20 березня, 1996, стосується використання агоністів та антагоністів 5-HT1 у комбінації з інгібітором повторного поглинання 5-HT.

Гленнон та ін присвячують 7-метокси-1-(1-піперазиніл)-нафталену у якості ліганду 5-HT1 їх статтю "Рецептори серотоніну 5-HT1 D", *Clinical Drug Res Dev* 22, 25-36 (1991).

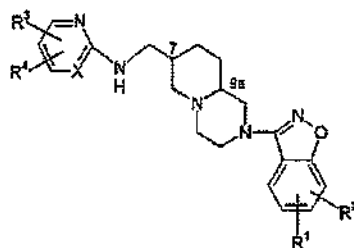
Стаття Гленнона "Serotonin Receptors: Clinical Implications", *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 14, 35-47 (1990), присвячена фармакологічним впливам рецепторів серотоніну, включаючи пригнічення апетиту, терморегуляцію, серцево-судинний/гіпотонічний вплив, сон, психоз, стан неспокою, депресію, нудоту, блювоту, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, та хворобу Хантінгтона.

Міжнародна патентна заявка WO 95/31988 з датою публікації 30 листопада 1995, стосується застосування антагоніста 5-HT1D у комбінації з антагоністом 5-HT1A для лікування розладів центральної нервової системи таких як депресія, стан загального неспокою, панічний розлад, агорафобія, соціальні фобії, обесивно-компульсивний розлад, посттравматичний стрес-розлад, розлади пам'яті, анорексія нервова та булімія нервова, хвороба Паркінсона, пізня дискінезія, ендокринні розлади, такі як гіперпролактинемія, вазоспазм (особливо в церебральних судинах) та гіпертензія, розладів шлунково-кишкового тракту, перистальтики та секреції, а також сексуальні дисфункції.

Дж. Маура та ін, *J Neurochem* - 66 (1), 203-209 (1996), стверджують, що призначення агоністів обраних для рецепторів 5-HT1A або для обох рецепторів 5-HT1A та 5-HT1D може представити значне покращення у лікуванні мозочкової атаксії, багатоаспектний синдром, для якого установлена терапія не придатна.

Опублікований європейський патент 666,261 з датою публікації 9 серпня 1995 стосується похідних тіазину та тіоморфоліну, які, як стверджується, корисні для лікування катаракт.

Даний винахід стосується сполук формули



(I)

в якій R¹, R², R³ та R⁴ вибирають, незалежно, з водню, галогену (наприклад, хлору, фтору, бромово або йоду), (C₁-C₄) алкілу, необов'язково, заміщеного від одного до трьох атомами фтору, (C₁-C₄)алкокси, необов'язково, заміщеного від одного до трьох атомами фтору, та (C₁-C₄)алкілу, в якому кожний алкільний замісник може бути, необов'язково, заміщений від одного до трьох атомами фтору, та X є CH або N, та його фармацевтично прийнятні солі.

Прикладами переважних сполук згідно з формулою I є такі, що мають абсолютну стереохімічну конфігурацію позначену як 7R,9aS-транс або як 7S,9aS-цис.

Інші переважні сполуки згідно з формулою I є такі, в яких R³ та R⁴ вибирають, незалежно, з водню, фтору, хлору та метилу.

Прикладами особливих сполук згідно з даним винаходом є наступні сполуки їх фармацевтично прийнятних солей:

(7R,9aS)-транс-(2-бензо[d]ізоксазол-3-іл-октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-метилпіримідин-2-іл)-амін,

(7S,9aS)-цис-(-)-(2-бензо[d]ізоксазол-3-іл-октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-метилпіримідин-2-іл)-амін,

(7R,9aS)-транс-(2-бензо[d]ізоксазол-3-іл-октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-хлорпіримідин-2-іл)-амін,

(7S,9aS)-цис-(2-бензо[d]ізоксазол-3-іл-октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-хлорпіримідин-2-іл)-амін,

(7R,9aS)-транс-(5-Хлор-піримідин-2-іл)-[2-(5-фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-амін,

(7S,9aS)-цис-(5-Хлор-піримідин-2-іл)-[2-(5-фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-амін,

(7R,9aS)-транс-[2-(5-Фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-(5-метил-піримідин-2-іл)-амін,

(7S,9aS)-цис-[2-(5-Фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-(5-метил-піримідин-2-іл)-амін,

(7R,9aS)-транс-(2-бензо[d]ізоксазол-3-іл-октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-фтор-піридин-2-іл)-амін,

(7S,9aS)-цис-(2-Бензо[d]ізоксазол-3-іл-октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил)-(5-фтор-піридин-2-іл)-амін,

(7R,9aS)-транс-[2-(5-Фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-(5-фтор-піридин-2-іл)-амін,

(7S,9aS)-цис-[2-(5-Фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіrido[1,2-a]піразин-7-ілметил]-(5-фтор-піридин-2-іл)-амін,

(7R,9aS)-транс-(2-бензо[d]ізоксазол-3-іл-

октагідропіrido[1,2-а]піразин-7-ілметил)-(5-фтор-3-метил-піридин-2-іл)-амін,

(7S,9aS)-цис-(2-бензо[d]ізоксазол-3-іл-октагідропіrido[1,2-а]піразин-7-ілметил)-(5-фтор-3-метил-піридин-2-іл)-амін,

(7R,9aS)-транс-[2-(5-Фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіrido[1,2-а]піразин-7-ілметил)-(5-фтор-3-метил-піридин-2-іл)-амін,

(7S,9aS)-цис-[2-(5-Фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіrido[1,2-а]піразин-7-ілметил)-(5-фтор-3-метил-піридин-2-іл)-амін, та

(7R,9aS)-транс-(2-Бензо[d]ізоксазол-3-іл-октагідропіrido[1,2-а]піразин-7-ілметил)-(5-фтор-піримідин-2-іл)-амін

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування розладів та станів вибраних з ппертензії, депресії (наприклад, депресії у хворих на рак, депресії у хворих на хворобу Паркінсона, депресії після інфаркту міокарда, субсиндромальної симптоматичної депресії, депресії у безплідних жінок, депресії в педіатрії, великої депресії, одиничних епізодів депресії, рекурентної депресії, депресії індукованої зловживанням дітьми, та післяпологової депресії), стану загального неспокою, фобій (наприклад, агорафобії, соціальної фобії та простих фобій), посттравматичного стрес-синдрому, аутизму, передчасної еякуляції, розладів харчування (наприклад, анорексії нервової та булімії нервової), ожиріння, хімічних залежностей (наприклад, залежності від алкоголю, кокаїну, героїну, фенобарбіталу, нікотину та бензодіазепінів), "пстамінового" головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обесивно-компульсивного розладу, панічного розладу, розладів пам'яті (наприклад, деменції, амнезії, та вікових змін когнітивних функцій (ВЗКФ)), хвороби Паркінсона (наприклад, деменції при хворобі Паркінсона, паркінсонізму індукованого нейролептиками та пізньої діскінезії), ендокринних розладів (наприклад, гіперпролектинемії), вазоспазму (особливо в церебральних судинах), мозочкової атаксії, розладів шлунково-кишкового тракту (перистальтики та секреції), негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалгії, нетримання при стресі, хвороби Туретта, трихокриптоманії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку (наприклад, дрібноклітинної легеневої карциноми), хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю (пов'язаного з судинними розладами) у ссавця, переважно людини, що містить сполуку формули I або II фармацевтично прийнятну сіль в кількості, ефективній при лікуванні такого розладу та стану, та фармацевтично прийнятний носій

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування розладу або стану, який може лікуватися шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, переважно людини, що містить сполуку формули I, або II фармацевтично прийнятну сіль, в кількості, ефективній при лікуванні такого розладу або стану, та фармацевтично прийнятний носій. Приклади таких розладів та станів зазначені у попередньому абзаці

Даний винахід також стосується способу лікування розладу або стану вибраного з ппертензії, депресії (наприклад, депресії у хворих на рак, депресії у хворих на хворобу Паркінсона, депресії

після інфаркту міокарда, субсиндромальної симптоматичної депресії, депресії у безплідних жінок, депресії в педіатрії, великої депресії, одиничних епізодів депресії, рекурентної депресії, депресії індукованої зловживанням дітьми, та післяпологової депресії), стану загального неспокою, фобій (наприклад, агорафобії, соціальної фобії та простих фобій), посттравматичного стрес-синдрому, аутизму, передчасної еякуляції, розладів харчування (наприклад, анорексії нервової та булімії нервової), ожиріння, хімічних залежностей (наприклад, залежності від алкоголю, кокаїну, героїну, фенобарбіталу, нікотину та бензодіазепінів), "пстамінового" головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обесивно-компульсивного розладу, панічного розладу, розладів пам'яті (наприклад, деменції, амнезії, та вікових змін когнітивних функцій (ВЗКФ)), хвороби Паркінсона (наприклад, деменції при хворобі Паркінсона, паркінсонізму індукованого нейролептиками та пізньої діскінезії), ендокринних розладів (наприклад, гіперпролектинемії), вазоспазму (особливо в церебральних судинах), мозочкової атаксії, розладів шлунково-кишкового тракту (перистальтики та секреції), негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалгії, нетримання при стресі, хвороби Туретта, трихокриптоманії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку (наприклад, дрібноклітинної легеневої карциноми), хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю (пов'язаного з судинними розладами) у ссавця, переважно людини, що включає призначення сполуки формули I, або II фармацевтично прийнятної солі у кількості, ефективній при лікуванні такого розладу або стану

Даний винахід також стосується способу лікування розладу або стану, який лікується шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, переважно людини, який полягає у призначенні ссавцю, якому необхідне таке лікування, сполуки формули I, або II фармацевтично прийнятної солі, в кількості, що є ефективною при лікуванні такого розладу або стану

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування розладу або стану вибраного з ппертензії, депресії (наприклад, депресії у хворих на рак, депресії у хворих на хворобу Паркінсона, депресії після інфаркту міокарда, субсиндромальної симптоматичної депресії, депресії у безплідних жінок, депресії в педіатрії, великої депресії, одиничних епізодів депресії, рекурентної депресії, депресії індукованої зловживанням дітьми, та післяпологової депресії), стану загального неспокою, фобій (наприклад, агорафобії, соціальної фобії та простих фобій), посттравматичного стрес-синдрому, аутизму, передчасної еякуляції, розладів харчування (наприклад, анорексії нервової та булімії нервової), ожиріння, хімічних залежностей (наприклад, залежності від алкоголю, кокаїну, героїну, фенобарбіталу, нікотину та бензодіазепінів), "пстамінового" головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обесивно-компульсивного розладу, панічного розладу, розладів пам'яті (наприклад, деменції, амнезії, та вікових змін когнітивних функцій (ВЗКФ)), хвороби Паркін-

сона (наприклад, деменції при хворобі Паркінсона, паркінсонізму індукованого нейролептиками та пізніх дискінезій), ендокринних розладів (наприклад, гіперпролактинемії), вазоспазму (особливо в церебральних судинах), мозочкової атаксії, розладів шлунково-кишкового тракту (перистальтики та секреції), негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалгії, нетримання при стресі, хвороби Туретта, трихокриптоманії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку (наприклад, дрібноклітинної легеневої карциноми), хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю (пов'язаного з судинними розладами) у ссавця, переважно людини, що містить ефективну кількість антагоніста або агоніста рецептора серотоніну 1A, або ефективну кількість антагоніста або агоніста рецептора серотоніну 1D сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, та фармацевтично прийнятний носій

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування розладу або стану, який може лікуватися шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, переважно у людини, що містить ефективну кількість антагоніста або агоніста рецептора серотоніну 1A, або ефективну кількість антагоніста або агоніста рецептора серотоніну 1D сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятний носій

Даний винахід також стосується способу лікування розладу або стану вибраного з пертензії, депресії (наприклад, депресії у хворих на рак, депресії у хворих на хворобу Паркінсона, депресії після інфаркту міокарда, субсиндромальної симптоматичної депресії, депресії у безплідних жінок, депресії в педіатрії, великої депресії, одиничних епізодів депресії, рекурентної депресії, депресії індукованої зловживанням дітьми, та післяпологової депресії), стану загального неспокою, фобій (наприклад, агорафобії, соціальної фобії та простих фобій), посттравматичного стрес-синдрому, аутизму, передчасної еякуляції, розладів харчування (наприклад, анорексії нервової та булімії нервової), ожиріння, хімічних залежностей (наприклад, залежності від алкоголю, кокаїну, героїну, фенобарбіталу, нікотину та бензодіазепінів), "постамінового" головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обесивно-компульсивного розладу, панічного розладу, розладів пам'яті (наприклад, деменції, амнезії, та вікових змін когнітивних функцій (ВЗКФ)), хвороби Паркінсона (наприклад, деменції при хворобі Паркінсона, паркінсонізму індукованого нейролептиками та пізніх дискінезій), ендокринних розладів (наприклад, гіперпролактинемії), вазоспазму (особливо в церебральних судинах), мозочкової атаксії, розладів шлунково-кишкового тракту (перистальтики та секреції), негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалгії, нетримання при стресі, хвороби Туретта, трихокриптоманії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку (наприклад, дрібноклітинної легеневої карциноми), хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю (пов'язаного з судинними розладами) у ссавця, переважно людини, який полягає у призначенні ссавцю, яким необхідне таке лікування,

ефективної кількості антагоніста або агоніста рецептора серотоніну 1A, або ефективної кількості антагоніста або агоніста рецептора серотоніну 1D сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі

Даний винахід також стосується способу лікування розладу або стану, який може лікуватися шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, переважно у людини, який полягає у призначенні ссавцю, якому необхідне таке лікування, ефективної кількості антагоніста або агоніста рецептора серотоніну 1A, або ефективної кількості антагоніста або агоніста рецептора серотоніну 1D сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування стану або розладу, який може лікуватися шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, переважно у людини, що містить

- a) фармацевтично прийнятний носій,
- b) сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну соль,
- та
- c) інгібітор повторного поглинання 5-HT, переважно сертралін, або його фармацевтично прийнятну соль,

в якій кількість активних сполук (тобто, сполуки формули I та інгібітора повторного поглинання 5-HT) є такою, що комбінація є ефективною у лікуванні такого розладу або стану

Даний винахід також стосується способу лікування розладу або стану, який може лікуватися шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, переважно у людини, який полягає у призначенні ссавцю, який потребує такого лікування

- a) сполуки формули I, визначеної вище, або її фармацевтично прийнятної солі, та
- b) інгібітора повторного поглинання 5-HT, переважно сертраліну, або його фармацевтично прийнятної солі,

де кількість активних сполук (тобто, сполуки формули I та інгібітора повторного поглинання 5-HT) є такою, що комбінація є ефективною при лікуванні такого розладу або стану

Даний винахід також стосується способу лікування розладу або стану, який може лікуватися шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, переважно у людини, який полягає у призначенні ссавцю, який потребує такого лікування

- a) агоніста або антагоніста 5-HT_{1A}, або його фармацевтично прийнятної солі, та
- b) антагоніста 5-HT_{1D} формули I, або його фармацевтично прийнятної солі,

де кількість активних сполук (тобто, агоніста та антагоніста 5-HT_{1A} та антагоніста 5-HT_{1D}) така, що комбінація є ефективною при лікуванні такого розладу або стану

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування розладу або стану, який може лікуватися шляхом модуляції серотонінергічної нейротрансмісії у ссавця, переважно у людини, що містить

- a) агоніст або антагоніст 5-HT_{1A} або його фа-

рмацевтично прийнятну сіль, та

b) антагоніст 5-HT_{1D} формули I або його фармацевтично прийнятну сіль,

де кількість активних сполук (тобто, агоніста та антагоніста 5-HT_{1A} та антагоніста 5-HT_{1D}) така, що комбінація є ефективною при лікуванні такого розладу або стану

Даний винахід також стосується фармацевтично прийнятних кислотно адитивних солей сполуки формули I. Прикладами фармацевтично прийнятних кислотно адитивних солей сполуки формули I є солі хлористоводневої кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, фумарової кислоти, лимонної кислоти, бурштинової кислоти, саліцилової кислоти, щавлевої кислоти, бромистоводневої кислоти, фосфорної кислоти, метансульфокислоти, винної кислоти, малеїнової кислоти, ди-п-толуілвинної кислоти, та мигдалевої кислоти

Якщо не вказано інше, термін "галоген", який вживається тут, включає фтор, хлор, бром та йод

Якщо не вказано інше, термін "алкіл", який вживається тут, може бути прямим, розгалуженим або циклічним, та може включати прямі та циклічні замісники, а також розгалужені та циклічні замісники

Термін "лікування", який використовується тут, стосується реверсії, полегшення, інгібування, або попередження розладів або станів до яких використовується термін "лікування", або один або більшу кількість симптомів таких захворювань або станів. Термін "терапія", який використовується тут, стосується дій пов'язаних з лікуванням, коли як термін "лікування" вживається у значенні визначеному тільки що вище

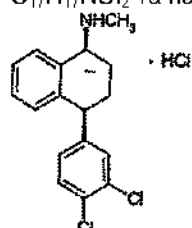
Сполуки формули I можуть мати оптичні центри, та через це можуть зустрічатись у різних енантімерних формах. Винахід стосується усіх енантімерів, діастереомерів, та інших стереоізомерів сполук формули I, а також їх рацемічних сумішей та їх інших сумішей

Даний винахід також стосується всіх радіомічних форм сполуки формули I. Переважними радіомічними сполуками формули I є такі, в яких радіомітки вибирають з ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I та ¹²⁵I. Такі радіомічні сполуки корисні у якості засобів дослідження та діагностики при дослідженні фармакокінетики метаболізму та у дослідженнях зв'язування як у тварин так і у людини

"Модуляція серотонінергічної нейротрансмісії," термін, який вживається тут, стосується збільшення або покращення, або зменшення або уповільнення нейронного процесу, в ході якого серотонін виділяється пре-синаптичною клітиною при її збудженні, перетинає синапсис, таким чином стимулюючи або інгібуючи пост-синаптичну клітину

"Хімічна залежність," термін, який вживається тут, означає аномальне бажання або сильне бажання, або звичку до наркотиків. Такі наркотики загалом вводяться особі, що знаходиться в залежності, будь-яким з багатьох способів введення, включаючи пероральний, парентеральний, назальний способи, або шляхом вдихання. Прикладами хімічних залежностей, які лікуються способом згідно з даним винаходом є алкогольна залежність, залежність від нікотину, кокаїну, героїну, фенобарбіталу, та бензодіазепінів (наприклад, Валіуму (товарний знак)). "Лікування хімічної залежності," термін, який вживається тут, означає зменшення або ослаблення такої залежності

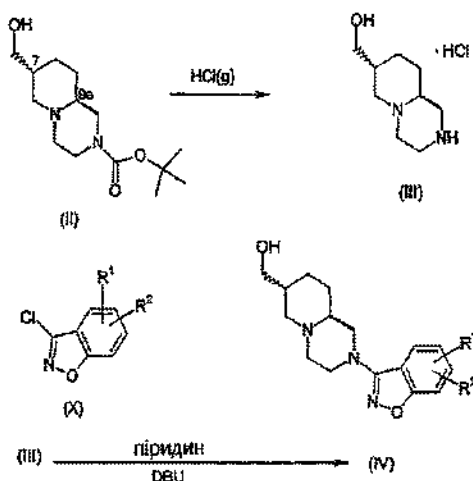
Сертралін, (1S-цис)-4-(3,4-дихлорфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-N-метил-1-нафталенамін, термін, який вживається тут, має хімічну формулу C₁₇H₁₇NCl₂ та наступну структурну формулу



Його синтез описаний у патенті Сполучених Штатів 4,536,518, власником якого є Пфайзер Інк. Гідрохлорид сертраїну корисний у якості антидепресанту та аноректичного агента, та також є корисним при лікуванні депресії, хімічних залежностей, стану неспокою, обесивно-компульсивних розладів, фобій, панічних розладів, посттравматичного стрес-розладу, та передчасної еякуляції

Сполуки формули I можуть бути виготовлені згідно з наступними схемами реакцій та обговореннями. Якщо не вказано інше, Het, R¹, та R², R³, R⁴, та структурна формула I у наступних схемах реакцій та обговоренні є такими, як визначено вище

Схема 1



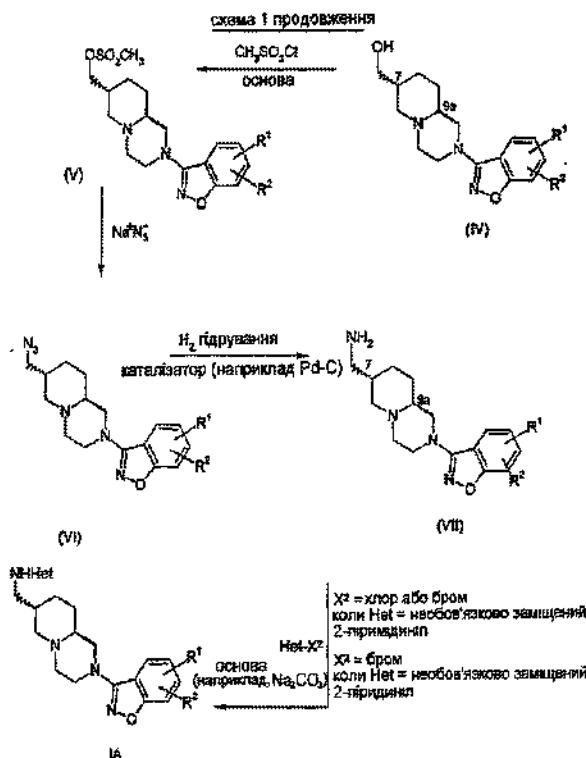


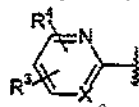
Схема 1 ілюструє спосіб одержання сполуки формули I, що має (7R, 9aS)-транс, (7S, 9aS)-цис або рацемічну стереохімію. Вони вказані у схемі 1 як сполуки формули IA. Та ж сама методика може бути застосована для одержання всіх сполук формули I, незалежно від їх стереохімії, використовуючи вихідну сполуку формули II, що має ту ж стереохімію у 7 та 9а хіральних центрах, як і бажаний продукт. Посилаючись на схему 1, сполуку формули II піддавали зняттю захисту утворивши адитивну сіль хлористоводневої кислоти формули III. Це можливо здійснити додавши безводну хлористоводневу кислоту (HCl) у диетилловий етер, інший диалкіловий етер або галогенвуглецевий розчинник приблизно при кімнатній температурі. Ця реакція може бути також проведена без розчинника з використанням трифторацетової кислоти, в цьому випадку утворюється адитивна сіль трифторацетової кислоти. Ця реакція загалом триває приблизно від 2 до, приблизно, 18 годин.

Відповідна сполука формули IV може бути одержана шляхом реакції сполуки формули III з попередньої реакції з прийнятною сполукою формули X, в якій R¹ та R² є, такими як зазначено вище в визначенні сполук формули I, та 1,8-діазбіцикло[5.4.0]-андец-7-ену (ДБА). Цю реакцію звичайно проводять в піридині, при температурі від приблизно 50°C до приблизно 110°C, за час приблизно від 1 до приблизно 48 годин.

Сполука формули IV може бути перетворена у сполуку формули V шляхом її реакції з метансульфонілхлоридом, основою якого є третинний амін, такий як триетиламін (TEA), в метиленхлориді або в іншому галогенвуглецевому розчиннику, при температурі приблизно від -5°C до приблизно кімнатної температури, за час приблизно від 10 хвилин до, приблизно, 2 годин.

Шляхом реакції сполуки формули V з сполукою формули Na⁺N₃⁻, або, більш загально, M⁺N₃⁻, де M⁺ є прийнятним катионом лужного металу такий як Li⁺ або K⁺, або M⁺ є катион тетра-(C₁-C₄) алкіламмонію, такий як тетрабутиламоній, одержують відповідну сполуку формули VI. При пдриванні сполуки формули VI використовуючи тиск водню приблизно від 1-5 атмосфер, у присутності катализатора такого як палладій на вугіллі (Pd-C), у розчиннику такому як етанол або метанол, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 60°C, переважно приблизно при 20°C, утворюється відповідний амін формули VII.

Сполука формули VII може бути перетворена у кінцевий продукт формули IA шляхом її реакції з сполукою формули Het-X², в якій Het є



та X² є хлором або бромом якщо Het є, необов'язково, заміщеним 2-піримідинілом та X є бромом якщо Het є, необов'язково, заміщеним 2-піридинілом. Цю реакцію звичайно проводять в високо киплячому розчиннику такому як N,N-диметилформамід (ДМФА) або ізо-аміловий спирт в присутності основи такої як карбонат натрію (Na₂CO₃) або карбонат калію (K₂CO₃), переважно карбонату натрію, при температурі приблизно від 80°C приблизно до температури кипіння розчинника, переважно приблизно при 100°C.

Якщо не вказано інше, тиск в кожній з вищезазначених реакцій не є критичним. Загалом, реакції будуть проводитись під тиском приблизно від однієї до приблизно трьох атмосфер, переважно при тиску навколишнього середовища (приблизно одна атмосфера).

Сполуки формули I, які є основними за своєю

природою, здатні утворювати велику кількість різних солей, з різними органічними та неорганічними кислотами. Не зважаючи на те, що такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення тваринам, на практиці часом бажано ізолювати сполуку формули I від реакційної суміші як фармацевтично неприйнятну сіль, та потім просто перетворити цю сіль у вільну основу обробивши лужним реагентом, та потім перетворивши вільну основу на фармацевтично прийнятну кислотну адитивну сіль. Кислотну адитивну сіль основних сполук згідно з даним винаходом легко готуються обробленням основної сполуки необхідною кількістю обраної мінеральної або органічної кислоти у водному розчиннику або у відповідному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. Шляхом ретельного випаровування розчинника, утворюють бажану тверду сіль.

Кислотами, які використовуються для одержання фармацевтично прийнятних кислотно адитивних солей основних сполук згідно з даним винаходом, є такі, що утворюють нетоксичні кислотно адитивні солі, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як хлорводневу, гідробромідну, гідродіодидну, нітратну, сульфатну або бісульфатну, фосфатну або кислотну фосфатну, ацетатну, молочнокислу, цитратну або кислотну цитратну, виннокислу або бівиннокислу, сукцинатну, малеатну, фумаратну, глюконатну, сахаратну, бензоатну, метансульфонатну та памеатну [тобто, 1,1'-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)] солі.

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі (надалі "активні сполуки") корисні при психотерапії та є потенційними агоністами та/або антагоністами рецепторів серотоніну 1A (5-HT_{1A}) та/або серотоніну 1D (5-HT_{1D}). Активні сполуки корисні при лікуванні гіпертензії, депресії, стану загального нервоного, фобій (наприклад, агорафобії, соціальної фобії та простих фобій), посттравматичного стрес-синдрому, аутизму, сексуальних розладів (наприклад, передчасної еякуляції), розладів харчування (наприклад, анорексії нервової та булімії нервової), ожиріння, хімічних залежностей (наприклад, залежності від алкоголю, кокаїну, героїну, фенобарбіталу, нікотину та бензодіазепінів), "гістамінового" головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обесивно-компульсивного розладу, панічного розладу, розладів пам'яті (наприклад, деменції, амнезії, та вікових змін когнітивних функцій (ВЗКФ)), хвороби Паркінсона (наприклад, деменції при хворобі Паркінсона, паркінсонізму індукованого нейролептиками та пізньої дискінезії), ендокринних розладів (наприклад, гіперпролактинемії), вазоспазму (особливо в церебральних судинах), мозочкової атаксії, розладів шлунково-кишкового тракту (перистальтики та секреції), негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдромів фібромалгії, нетримання при стресі, хвороби Туретта, трихкриптоманії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку (наприклад, дрібноклітинної легеневої карциноми), хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю (пов'язаного з судинними розладами).

Спорідненості сполук згідно з даним винаходом для різних рецепторів серотоніну-1 можуть бу-

ти визначені, використавши стандартні дослідження по зв'язуванню радіолігандів як описано в літературі. Спорідненість 5-HT_{1A} може бути виміряна за допомогою методики Hoyer et al (Brain Res, 376 85 (1986)). Спорідненість 5-HT_{1D} може бути виміряна за допомогою методики Heuring та Peroutka (J Neurosci 7, 894 (1987)).

Активність in vitro сполук по зв'язуванню 5-HT_{1D} може бути визначена згідно до наступної методики. Тканину хвостів бичків гомогенізували і суспендували в 20 об'ємах буферу, що містить 50мМ TRIS-гідрохлорид (трис[гідроксиметил]амінометану гідрохлорид) з pH 7,7. Гомогенат центрифугували при 45000об/хв протягом 10 хвилин. Надосадкову рідину відокремлювали і одержаний осад ресуспендували в приблизно 20 об'ємах 50мМ TRIS-гідрохлоридного буферу з pH 7,7. Цю суспензію інкубували протягом 15 хвилин при 37°C, після чого суспензію знову центрифугували при 45000об/хв протягом 10 хвилин і надосадкову рідину відокремлювали. Одержаний залишок (приблизно 1 грам) суспендували в 150мл буферу 15мМ TRIS-гідрохлориду, що містить 0,01% аскорбінової кислоти з кінцевим pH 7,7 і також містить 10мМ паргіліну і 4мМ хлориду кальцію (CaCl₂). Суспензію перед використанням зберігали на льоду, принаймні, 30 хвилин.

Інгібітор, контрольний і розчинник інкубували згідно з наступною методикою. До 50мл 20% розчину диметилсульфоксиду (ДМСО)/80% дистильованої води додавали 200мл тритійованого 5-гідрокситриптіаміну (2нМ) в 50мМ буфері TRIS-гідрохлориду, що містить 0,01% аскорбінової кислоти з pH 7,7 і також містить 10мМ паргіліну і 4мМ хлориду кальцію, плюс 100нМ 8-гідрокси-ДПАТ (дипропіламінотетрагіну) і 100нМ месулерджину. До цієї суміші додавали 750мл тканини з хвосту бичків і одержану суспензію перемішували до повної гомогенізації. Суспензію інкубували збвтуючи на водяній бані протягом 30 хвилин при 25°C. Після завершення інкубування суспензію фільтрували використовуючи скляний фільтр (наприклад, фільтри Whatman GF/B). Осад тричі промивали 4мл 50мМ буферу TRIS-гідрохлориду з pH 7,7. Осад поміщали в сцинтиляційну пляшечку, що містить 5мл сцинтиляційної рідини (аквазол 2) залишали на ніч. Відсоток інкубування розраховували для кожної дози сполуки. Значення IC₅₀ вираховували з значення відсотку інкубування.

Здатність сполуки згідно з даним винаходом зв'язувати 5-HT_{1A} рецептори визначали згідно до наступної методики. Тканину кори мозку коричневих щурів гомогенізували і розділяли на зразки по 1 граму і розводили 10 об'ємами 0,32М розчину сахарози. Суспензію центрифугували при 900об/хв протягом 10 хвилин, надосадкову рідину відокремлювали і центрифугували при 70000об/хв протягом 15 хвилин. Надосадкову рідину відокремлювали і осад суспендували в 10 об'ємах 15мМ TRIS-гідрохлориду з pH 7,5. Суспензію залишали для інкубування на 15 хвилин при 37°C. Після завершення інкубування суспензію центрифугували при 70000об/хв протягом 15 хвилин і надосадкову рідину відокремлювали. Одержаний залишок тканини суспендували в 50мМ буфері TRIS-гідрохлориду з pH 7,7, що містить 4мМ хлориду

кальцію і 0,1% аскорбінової кислоти. Тканини зберігали при -70°C до проведення експерименту. Тканини розморожували безпосередньо перед використанням, розводили 10мМ паргіліном і зберігали на льоду.

Тканини інкубували згідно з наступною методикою. Одержували різні дози інгібітору, п'ятдесят мікролтрів контрольного або розчинника (кінцева концентрація ДМСО 1%). До цього розчину додавали 200мл тритійованого 1,5нМ розчину ДПАТ в 50мМ буфері TRIS-гідрохлориду з pH 7,7, що містить 4мМ хлориду кальцію, 0,01% аскорбінової кислоти і паргіліну. До цього розчину додавали 750мл тканини і одержану суспензію перемішували до повної гомогенізації. Суспензію інкубували збовтуючи на водяній бані протягом 30 хвилин при 37°C . Розчин фільтрували, двічі промивали 4мл 10мМ буферу TRIS-гідрохлориду з pH 7,5, що містить 154мМ розчин хлориду натрію. Відсоток інгібування розраховували для кожної дози сполуки, контрольної речовини і розчинника. Значення IC_{50} вираховували з значення відсотку інгібування.

Сполуки формули 1 згідно з винаходом описані у наступних Прикладах досліджувались на предмет спорідненості 5-HT_{1A} та 5-HT_{1D} з використанням вищезазначених методик. Всі тестовані сполуки згідно з винаходом показали IC_{50} менше ніж 0,60мМ для спорідненості 5-HT_{1D} та IC_{50} менше ніж 1,0мМ для спорідненості 5-HT_{1A}.

Агоністичну і антагоністичну активність сполук по відношенню до 5-HT_{1A} і 5-HT_{1D} рецепторів визначали використовуючи насичений розчин згідно з наступною методикою. Самців гвінейської свині Хартлі позбавляли голови і висікали 5-HT_{1A} рецептори з гіпокампу, в той час як 5-HT_{1D} рецептори одержували шляхом нарізання на 350мМ чопері тканин Маклвеана і висікали чорну речовину з прийнятних шматочків. Індивідуальну тканину гомогенізували в 5мМ буфері HEPES, що містить 1мМ EGTA (pH 7,5) використовуючи ручний склянофлонуний гомогенізатор і центрифугували при 35000 x g протягом 10 хвилин при 4°C . Осад суспендували в 100мМ буфері HEPES, що містить 1мМ EGTA (pH 7,5) до кінцевої концентрації протеїну 20мг (гіпокам) або 5мг (чорної речовини) протеїну на колбу. Додавали наступні агенти, так щоб реакційна суміш в кожній колбі містила 2,0мМ MgCl_2 , 0,5мМ АТФ 1,0мМ цАМФ, 0,5мМ IBMX, 10мМ фосфокреатину, 0,31мг/мл креатинфосфокинази, 100мМ GTP і 0,5-1 мікрокурі ^{32}P -АТФ (30Ci/ммоль NEG-003 - New England Nuclear). Інкубування ініціювали додаванням тканини до кремнієвих колб мікроцентрифуги (в трьох копіях) при 30°C протягом 15 хвилин. В кожну колбу додавали 20мл тканини, 10мл лікарського засобу або буферу (кінцева концентрація 10X), 10мл 32нМ агоністу або буферу (кінцева концентрація 10X), 20мл форсколіну (кінцева концентрація 3мМ) і 40мл попередньої реакційної суміші. Інкубацію закінчували додаванням 100мл 2% SDS, 1,3мМ цАМФ, 45мМ АТФ розчину, що містить 40000 dpm ^3H -цАМФ (30Ci/ммоль NET-275 - New England Nuclear) для визначення відновлення цАМФ з колонок. Розділення ^{32}P -АТФ і ^{32}P -цАМФ виконували використовуючи метод Salomon et al, Analytical Biochemistry 1974, 58, 541-548. Радіоактивність

визначали кількість сцинтиляцій рідини. Визначали максимальне інгібування для 5-HT_{1A} рецепторів 10мМ (R)-8-ОН-ДПАТ і для 5-HT_{1D} рецепторів 320нМ 5-HT. % інгібування тестуємими сполуками розраховували по відношенню до ефективності інгібування (R)-8-ОН-ДПАТ для 5-HT_{1A} рецепторів або 5-HT для 5-HT_{1D} рецепторів. Реверсування викликане інгібуванням агоністом, яким є форсколінаденіпатциклаза розраховували по відношенню до дві 32нМ агоністу.

Сполуки тестували на активність in vivo в якості антагоністів 5-HT_{1D} агоністів індукованої гіпотермії у гвінейських свиней згідно з наступною методикою.

Самців гвінейських свиней Хартлі з Чарльз Рівер, одержували з вагою 250-275грам і використовували в якості об'єкту тестування з вагою 300-600. Гвінейських свиней тримали в стандартних лабораторних умовах з графіком освітлення з 7 до 19 годин протягом принаймні семи днів перед експериментом. Їжу і воду давали ad libitum до часу тестування.

Сполуки винаходу призначали у вигляді розчину із розрахунку 1мг/кг. Використовували різноманітні розчинники в залежності від розчинності сполуки. Тестуємі сполуки зазвичай призначають або за шість хвилин до перорального або разом з підшкірним введенням 5-HT_{1D} агоністу, такого як [3-(1-метилпіролідін-2-ілметил)-1Н-індол-5-іл]-(3-нітропридин-3-іл)амін, який одержували як описано в публікації PCT WO 93/11106, що опублікована 10 червня 1993, який призначали в дозі 5,6мг/кг, підшкірно. Перед першим вимірюванням температури кожну гвінейську свиню поміщали в чисту пластикову коробку, що містить дерев'яні стружки і металічне решітчасте дно і залишали для акліматизації на 30 хвилин. Тварин повертали до тієї ж самої коробки кожен раз після вимірювання температури. Під час кожного вимірювання кожну тварину міцно тримали однією рукою протягом 30 секунд. Для вимірювання температури використовували пальцевидний термометр з маленьким тваринним зондом. Зонд виготовлений з напівгнучкого нейлону з епоксидним кінчиком. Температурний зонд вводили на 6см в задній прохід і тримали протягом 30 секунд або до одержання стабільного значення. Значення температур занотовували.

В експериментах з пероральним прийомом, температуру вимірювали за 90 хвилин до введення лікарського препарату, тестуємі сполуки вводили за 60 хвилин і за 30 хвилин до початку дослідження. 5-HT_{1D} агоніст вводили на 0 хвилин і температуру вимірювали через 30, 60, 120 і 240 хвилин після введення агоністу.

В експериментах з підшкірним введенням, температуру вимірювали за 30 хвилин до введення лікарського препарату. Вводили тестуємі сполуки і 5-HT_{1D} агоніст і температуру вимірювали через 30, 60, 120 і 240 хвилин після їх введення.

Одержані данні аналізували шляхом двостороннього аналізу повторених вимірювань в аналізаторі Ньюмена-Кейулса.

Оцінку активності сполук і солей в якості антимігреневих агентів визначали по їх здатності імпувати дію суматриптану на стрічку підшкірної вени.

собаки (P P A Humphrey et al, Br J Pharmacol, 1988, 94 1128) Ця дія може бути блокована метіттефіном, відомим антагоністом серотоніну Суматриптан є відомим препаратом корисним при лікуванні мігрені і викликаєміх селективним підвищенням опору судин сонної артерії у 5 анестезійованих собак Було припущення, що це є основною їх дією Fenwick et al, British Journal of Pharmacology 1989, 96 83

Активність агоніста серотоніну 5-HT₁ може бути визначена дослідженням зв'язування рецептора *in vitro*, як описано для рецептору 5-HT_{1A}, використовуючи в якості джерела рецептору кору головного мозку щурів і [³H]8-ОН-ДПАТ, в якості радіоліганду (D Hoyer et al, Europ J Pharmacol, 1985, 118 13), і як описано для 5-HT_{1D} рецептору, використовуючи хвіст бичка, в якості джерела рецептору і [³H]5-HT, в якості радіоліганду (R E Heuring and S J Peroutka, J, Neuroscience, 1987, 7 894) (1987)] З усіх активних сполук, які протестували, усі показали значення IC₅₀ у одному з двох досліджень 1мМ або менше

Сполуки формули I можуть переважно бути використаними у комбінації з одним або більше терапевтичними агентами, наприклад, різними антидепресивними агентами такими як трициклічні антидепресанти (наприклад, амтриптилін, дотепін, доксерін, триміпрамін, бутрипілен, кломіпрамін, дезіпрамін, імпрамін, іпріндоп, лофепрамін, нортриптилін або протриптилін), інгібіторами моноаміноксидази (наприклад, ізокарбосаїд, фенелзін або транілциклопрамін), або з інгібіторами повторного поглинання 5-HT (наприклад, флувоксамін, сертралін, флуоксетин або пароксетин), та/або з агентами проти хвороби Паркінсона такими як дофамінергічними агентами (наприклад, леводопа, переважно у комбінації з інгібітором периферійної декарбоксилази, наприклад бензеразідом або карбідолою, або з агоністом допаміну наприклад бромкриптіном, лізуридом або перголідом) Слід розуміти, що даний винахід включає використання сполуки загальної формули (I) або її фізіологічно прийнятної солі або сольовату у комбінації з одним або більше іншими терапевтичними агентами

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі, у комбінації з інгібітором повторного поглинання 5-HT (наприклад, флувоксаміном, сертраліном, флуоксетином або пароксетином), переважно сертраліном, або його фармацевтично прийнятною сіллю або поліморфом (комбінація сполуки формули I з інгібітором повторного поглинання 5-HT далі позначається як "активна комбінація"), корисні при фізіотерапії та можуть бути використані при лікуванні або попередженні розладів, лікуванню або попередженню яких сприяє модуляція серотонінергічної нейротрансмісії, таких як гіпертензія, депресія (наприклад, депресія у хворих на рак, депресія у хворих на хворобу Паркінсона, депресія після інфаркту міокарда, субсиндромально симптоматична депресія, депресія у безплідних жінок, депресія педіатрії, велика депресія, одиничні епізоди депресії, рекурентна депресія, депресія індукована ожирінням дітей, та післяпологова депресія), стан загального неспокою, фобії (наприклад, агорафобія, соціальна фобія та прості фобії), посттравматичний стрес-синдром, аутизм,

передчасна еякуляція, розлади харчування (наприклад, анорексія нервова та булімія нервова), ожиріння, хімічні залежності (наприклад, залежність від алкоголю, кокаїну, героїну, фенобарбіталу, нікотину та бензодіазепінів), "гістаміновий" головний біль, мігрень, біль, хвороба Альцгеймера, обесивно-компульсивний розлад, панічний розлад, розлади пам'яті (наприклад, деменція, амнезія, та вікові зміни когнітивних функцій (ВЗКФ)), хвороби Паркінсона (наприклад, деменція при хворобі Паркінсона, паркінсонізм індукований нейролептиками та пізні дискінезії), ендокринні розлади (наприклад, гіперпролактинемія), вазоспазм (особливо в церебральних судинах), мозочкова атаксія, розлади шлунково-кишкового тракту (перистальтики та секреції), негативні симптоми шизофренії, передменструальний синдром, синдроми фіброміалгії, нетримання при стресі, хвороба Туретта, трихокріпотомія, клептоманія, чоловіча імпотенція, рак (наприклад, дрібноклітинна легенева карцинома), хронічна пароксизмальна гемікранія та головний біль (пов'язаний з судинними розладами)

Для інгібіторів повторного поглинання серотоніну (5-HT), переважно сертраліну, направлена проти депресії, хімічних залежностей, станів неспокою, включаючи панічний розлад, станів загального неспокою, агорафобії, простих фобій, соціальної фобії, посттравматичного стрес-синдрому, обесивно-компульсивного розладу, аутизму, передчасної еякуляції у свавців, включаючи людей, частково через їх здатність блокувати синаптосомальне поглинання серотоніну

Патент США 4,536,518 описує синтез, фармацевтичну композицію та використання сертраліну проти депресії та повністю включений до цього опису з посиланнями на нього

Активність активної комбінації як антидепресантів та пов'язаних фармакологічних властивостей може бути визначена нижчезазначеними способами (1)-(4), які описані у Koe, B et al, Journal of Pharmacology та Experimental Therapeutics, 226 (3) 686-700 (1983) Зокрема, активність може бути визначена вивчивши (1) здатність вплинути на спроби мишей втекти від плаваючого баку (тест Порсолта на мишах "стан відчаю"), (2) здатність посилювати симптоми поведінки мишей *in vivo*, яка викликана 5-гідрокситриптофаном, (3) їх здатність антагонізувати активність, яка зменшує кількість серотоніну, гідрохлориду п-хлорамфетаміну в мозку пацюків *in vivo*, та (4) здатність блокувати поглинання серотоніну, норепінефрину та допаміну синаптосомальними клітинами мозку у пацюків *in vitro* Здатність активної комбінації перешкоджати резерпінній ппотермії у мишей *in vivo* може бути визначена за допомогою способів описаних у патенті США №4,029,731

Композиції згідно з даним винаходом можуть утворені відомим способом використовуючи один або більше фармацевтично прийнятні носії Таким чином, активні сполуки згідно з даним винаходом можуть бути утворені для перорального, буккального, інтраназального, парентерального (наприклад, внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного) або ректального призначення, або у формі, зручній для вдихання або вдунання

Для перорально призначення, фармацевтичні

композиції можуть мати форму, наприклад, таблеток або капсул, що одержують загальновідомими шляхами використовуючи фармацевтично прийнятні екіпієнти, такі як зв'язуючі агенти (наприклад, прежелатинізований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлозу), наповнювачі (наприклад, лактозу, мікрокристалічну целюлозу або фосфат кальцію), змащуючі агенти (наприклад, стеарат магнію, тальк або діоксид кремнію), розщеплюючі агенти (наприклад, картопляний крохмаль або натрійгліколят крохмалю), або змочуючі агенти (наприклад, лаурилсульфат натрію). Таблетки можуть бути покриті, використовуючи способи добре відомі спеціалісту в цій галузі. Рідкі рецептури, для перорального призначення, можуть мати форму, наприклад, розчинів, сиропів або суспензій, або вони можуть представляти собою сухий продукт, що розводиться водою або іншим придатним розчинником перед використанням. Такі рідкі рецептури можуть бути одержані використовуючи загальновідомі способи з фармацевтично прийнятних наповнювачів, таких як суспендуєчі агенти (наприклад, сироп сорбіту, метилцелюлозу або гідрований істивний жир), емульсифікуючі агенти (наприклад, лецитин або акацію), неводні розчинники (наприклад, мигдальну олію, естери жирів або етиловий спирт), і консерванти (наприклад, метил або пропіл п-гідроксибензоати або сорбінова кислота).

Для буккального призначення композиції можуть мати форму таблеток або коржиків і одержуватись з використанням загальновідомих методів.

Активні сполуки згідно з винаходом можуть бути приготовані для парентального введення шляхом ін'єкцій, включаючи використання відомих способів катетеризації або вливання. Композиції для ін'єкцій можуть бути представлені у формах дозування, наприклад, в ампулах або в упаковці лікарських засобів для багаторазового прийому, з доданням консерванту. Композиції можуть мати форму суспензій, розчинів або емульсій у масляному або водному розчинниках, та можуть містити формуючі засоби такі як суспендуєчі, стабілізуючі та/або диспергуєчі засоби. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку для змішування з відповідним розчинником, наприклад, стерильною апірогенною водою, перед використанням.

Активні сполуки згідно з винаходом можуть мати форму ректальних композицій таких як суппозиторії або утримуючі клізми, наприклад, які містять відомі суппозиторні основи такі як масло какао або інші ліцериди.

Для інтраназального призначення або призначення шляхом інгаляції, активні сполуки винаходу зазвичай вводяться у формі розчинів або суспензій з інгалятора, що здавлюється або накачується пацієнтом або у формі аерозольного спрею з герметичного контейнеру або розпилювача, з використанням придатного пропеланту, наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, діоксид вуглецю або інші придатні гази. У випадку аерозолу у герметичному контейнері, дозована одиниця може бути визначена шляхом забезпечення клапаном, що вивільнює визначену кількість. Герметичний контейнер або розпи-

лювач можуть містити розчин або суспензію активної сполуки. Капсули і картриджі (виготовляють, наприклад, з желатину) для використання в інгаляторі або інсульфіаторі можуть містити порошкоподібну суміш сполуки винаходу і придатну порошкоподібну основу, таку як лактоза або крохмаль.

Рекомендована доза активних сполук згідно з винаходом для перорального, парентерального або буккального введення людині середнього віку для лікування вищезазначених станів (наприклад, депресії) є 0,1 to 200мг активного інгредієнта за один раз, який може призначатись, наприклад, від одного до 4 разів на день.

Аерозольні рецептури для лікування вищезазначених станів (наприклад, мігрень) у людини середнього віку роблять таким чином, щоб кожна вимірюєма доза або "пшик" аерозолу, містила від 20мг до 1000мг сполуки винаходу. Повна добова доза аерозолу зазвичай буде знаходитись в інтервалі від приблизно 100мг до 10мг. Призначатись вона може декілька разів на день, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів, одержуючи, наприклад, 1, 2 або 3 дози за раз.

У зв'язку з використанням активної сполуки згідно з даним винаходом з інгібітором повторного поглинання 5-HT, переважно сертраліном, для лікування хворих, у яких виявлено будь-який з вищезазначених станів, слід зазначити, що ці сполуки можуть бути призначені самостійно або у комбінації з фармацевтично прийнятними носіями, будь-яким з вищевказаних шляхів, і такі призначення можуть бути проведені в одноразовій або багаторазових дозах. Більш конкретно, активна комбінація може бути призначена у великій кількості різних форм дозування, тобто вони можуть бути скомбіновані з різними фармацевтично прийнятними інертними носіями у формі таблеток, капсул, пігулок, пастилок, твердих льодяників, порошків, спреїв, водних суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів, і т.д. Такі носії включають тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні середовища та різні нетоксичні органічні розчинники, і т.д. Більш того, такі оральні фармацевтичні композиції можуть бути відповідно підсопуджені та/або ароматизовані за допомогою різних засобів, які звичайно використовують для таких цілей. Загалом, сполуки формули I представлені у таких дозованих формах з рівнями концентрації, що лежать в межах приблизно від 0,5% до, приблизно, 90% від загальної ваги композиції, тобто, в кількості, достатній для забезпечення бажаної дози, та інгібітор повторного поглинання 5-HT, переважно сертралін, представлений у таких дозованих формах з рівнями концентрації, що лежать в межах приблизно від 0,5% до, приблизно, 90% від загальної ваги композиції, тобто, в кількостях достатніх для забезпечення бажаного дозування.

Рекомендована денна доза активної сполуки згідно з цим винаходом в композиції (композиція, що містить активну сполуку згідно з цим винаходом та інгібітор повторного поглинання 5-HT) для перорального, парентерального, ректального або буккального призначення людині середнього віку для лікування вищезазначених станів становить приблизно від 0,01мг до, приблизно, 2000мг, пере-

важно приблизно від 0,1мг до, приблизно, 200мг активного інгредієнта формули I на одноразову дозу, яка може бути введена, наприклад, від 1 до 4 разів на день

Рекомендована денна доза інгібітора повторного поглинання 5-HT, переважно сертраліну, в композиціях для перорального, парентерального або буккального призначення людині середнього віку для лікування вищезазначених станів становить приблизно від 0,1мг до, приблизно, 2000мг, переважно від приблизно 1мг до, приблизно, 200мг інгібітора повторного поглинання 5-HT на одноразову дозу, яка може бути введена, наприклад, від 1 до 4 разів на день

Переважне відношення дози сертраліну до активної сполуки згідно з даним винаходом в композиції для перорального, парентерального або буккального призначення людині середнього віку для лікування вищезазначених станів становить приблизно від 0,00005 до, приблизно, 20,000, переважно приблизно від 0,25 до, приблизно, 2,000

Аерозольні рецептури для лікування вищезазначених станів у людини середнього віку роблять таким чином, щоб кожна вимірюєма доза або "пшик" аерозолі, містила приблизно від 0,01мг до, приблизно, 100мг активної сполуки згідно з даним винаходом, переважно приблизно від 1мг до, приблизно, 10мг такої сполуки. Аерозольні рецептури можуть призначатися декілька разів на день, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів, приймаючи, наприклад, 1, 2 або 3 дози кожного разу

Аерозольні рецептури для лікування вищезазначених станів у людини середнього віку роблять таким чином, щоб кожна вимірюєма доза або "пшик" аерозолі містила приблизно від 0,01мг до, приблизно, 2000мг інгібітора повторного поглинання 5-HT, переважно сертраліну, переважно приблизно від 1мг до, приблизно, 200мг сертраліну. Призначати можна декілька разів на день, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів, приймаючи 1, 2 або 3 дози кожного разу

Як було зазначено раніше, інгібітор повторного поглинання 5-HT, переважно сертралін, у комбінації з сполуками формули I легко пристосовується до терапевтичного використання у якості антидепресивних агентів. Загалом, ці антидепресивні композиції, які містять інгібітор повторного поглинання 5-HT, переважно сертралін, та сполука формули I звичайно вводять у межах від, приблизно, 0,01мг до, приблизно, 100мг інгібітора повторного поглинання 5-HT, переважно сертраліну, на кілограм маси тіла на день, переважно приблизно від 0,1мг до, приблизно, 10мг сертраліну на кілограм маси тіла на день, приблизно від 0,001мг до, приблизно, 100мг сполуки формули I на кілограм ваги тіла на день, переважно приблизно від 0,01мг до приблизно 10мг сполуки формули I на кілограм ваги тіла на день, хоча необхідно вносити зміни, враховуючи стан хворого, який проходить лікування, а також спосіб застосування

Наступні приклади ілюструють утворення сполук згідно з винаходом. Точки плавлення невіправлені. Показники ЯМР повідомляють частка на мільйон з посиленнями дейтерієвий сигнал з зразка розчинника (дейтеріохлороформ, якщо не зазначено інше). Особливі ротації були виміряні при

кімнатній температурі використовуючи довжину хвилі натрію D (589nm). Комерційні реагенти використовували без подальшого очищення. ТГФ означає тетрагідрофуран. ДМФ означає N,N-диметилформамід. Під хроматографією мають на увазі колонкову хроматографію з використанням силікагелю з ступенем зернистості 47-61, яка виконувалась під тиском азоту (флеш-хроматографія). Кімнатна температура або температура навколишнього середовища - 20-25°C. Для зручності, усі неводневі реакції перебігали під тиском азоту для збільшення виходу. Концентрація при зменшеному тиску означає, що використовували роторний евапоратор

ПРИКЛАД 1

(7R,9aS)-ТРАНС-[2-(5-ФТОР-БЕНЗО[d]ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-ОКТАГІДРОПІРИДО[1,2-a]ПІРАЗИН-7-ІЛМЕТИЛ]-(5-ФТОР-ПІРИДИН-2-ІЛ)-АМІН

Стадія 1

(7R,9aS)-транс-7-азидометил-2-(5-фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіридо[1,2-a]піразин

Суміш, що складається з (7R,9aS)-транс-метансульфонові кислоти 2-(5-фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіридо[1,2-a]піразин-7-іл естера (3,74г, 9,8ммоль) та азиду натрію (1,27г, 19,6ммоль), в N,N-диметилформаміді (20мл) перемішували та нагрівали при 75°C протягом 18 годин. Додали води (150мл), та одержаний розчин потім екстрагували трьома порціями метипенхлориду по 20мл. Об'єднані органічні екстракти, в свою чергу, екстрагували водою (50мл), висушили (безводним сульфатом натрію), та концентрували in vacuo отримуючи липку тверду речовину. Шляхом суспендування в гексані (50мл) отримали гранульовану тверду речовину, яку фільтрували. Осад на фільтрі промивали гексаном (20мл) та сушили in vacuo отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини (2,81г, 87% виходу). ТШХ R_f (пластинки силікагелю, елюювання сумішшю метанол/метиленхлорид = 4:96 в об'ємі, ультрафіолетове визначення) 0,48

МС m/z 331 (M+1)

Стадія 2

(7R,9aS)-транс-[2-(5-Фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіридо[1,2-a]піразин-7-іл]-метиламін

Вказану в заголовку сполуку з попереднього етапу (2,81г, 9,24ммоль), розчинену в суміші етанол/метанол (70мл та 20мл, відповідно), підрували (40psi, 700мг 5% каталізатора палладія на вугіллі) протягом 2,5 годин. Каталізатор видаляли фільтрацією. Шляхом концентрації фільтрату in vacuo отримали вказану в заголовку сполуку (2,42г, 94% виходу) у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини

МС m/z 305 (M+1)

Стадія 3

(7R,9aS)-транс-[2-(5-Фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіридо[1,2-a]піразин-7-іл]-метил-(5-фтор-піримідин-2-іл)-амін

До частини розчину вказано в заголовку сполуки з попередньої стадії (300мг, 1,0ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл), додали карбонат натрію (210мг, 2,0ммоль) та 2-хлоро-5-фтор-піримідин [131мг, 1,0ммоль, Ada Chem. Soc., 39, 691-696]

(1985), J. Fluor. Chem., 45, 417-430 (1989)], та добре перемішану суміш нагрівали при 100°C протягом 18 годин. Додавали метиленхлорид (20мл) та воду (50мл), та гетерогенну суміш сильно перемішували перед екстрагуванням з свіжою порцією 20мл метиленхлориду. Відділений органічний екстракт, в свою чергу, екстрагували водою (30мл), сушили (безводний сульфат натрію), та концентрували in vacuo отримавши липку тверду речовину (354мг). За допомогою флеш-хроматографії цілого зразка (силікагель, зернистість 47-61 микрон, елюювання сумішшю метанол/метиленхлорид = 3:97 в об'ємі) отримали вказаний в заголовку (вільна основа) продукт у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини (201мг, 51% виходу).

MS m/z 401 (M+1)

Моногідрохлоридна сіль вказаної в заголовку сполуки

Вказану в заголовку сполуку, яка є вільною основою (200мг, 0,5ммоль), розчинили в метиленхлориді (3мл). Розчин безводного хлориду водню додавали в діетиловий етер (1,0М, 600мл, 0,6ммоль), та одержаний розчин ретельно перемішували. Після видалення розчинника in vacuo моногідрохлоридна сіль вказаної в заголовку сполуки мала вигляд аморфної твердої речовини (179мг, 82% виходу).

Моногідрохлорид ¹³C ЯМР (125MHz, CD₃OD) δ 161,1, 160,6 (2), 160,0, 158,1, 156,4, 152,2, 150,3, 146,0, 119,0, 118,8, 116,1, 116,0, 111,6, 111,5, 107,5, 107,3, 61,9, 57,1, 52,9, 51,0, 45,8, 44,5, 34,9, 26,3, 26,04/нм

ПРИКЛАД 2

(7R,9aS)-ТРАНС-[2-(5-ФТОР-БЕНЗО[d]ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-ОКТАГІДРОПІРИДО[1,2-а]ПІРАЗИН-7-ІЛМЕТИЛ]-ПІРИДИН-2-ІЛ)-АМІН

До частини розчину вказаної в заголовку сполуки з стадії 2, прикладу 1 (300мг, 1,0ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл), додавали карбонат натрію (210мг, 2,0ммоль) та 2-хлоропіримідин (113мг, 2,0ммоль), та суміш, яку ретельно перемішували, нагрівали при 120°C протягом 18 годин. Додавали воду (50мл), та суміш потім екстрагували з трьома порціями по 20мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти, в свою чергу, екстрагували таким же об'ємом води, сушили (безводний сульфат натрію), та концентрували in vacuo одержавши (480мг) піну. За допомогою флеш-хроматографії усього зразка (силікагель, елюювання з метанол/метиленхлорид = 4:96 в об'ємі) одержали вказану в заголовку сполуку (176мг, 46% виходу) у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. ТШХ R_f (пластинки силікагелю, елюювання сумішшю метанол/метиленхлорид = 4:96 в об'ємі, ультрафіолетове визначення) 0,27.

MS m/z 383 (M+1)

Моногідрохлоридна сіль вказаної в заголовку сполуки

Методом з попереднього прикладу, готували моногідрохлоридну сіль вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини.

Моногідрохлорид ¹³C ЯМР (125MHz, CD₃OD) δ 161,1, 160,6 (2), 160,0, 158,1, 155,1, 119,0, 118,8, 116,1, 116,0, 111,6, 111,5, 110,5, 107,6, 107,4,

100,0, 61,9, 56,9, 53,0, 51,0, 45,8, 44,1, 34,6, 26,2, 26,04/нм

ПРИКЛАД 3

(7R,9aS)-ТРАНС-[2-(5-ФТОР-БЕНЗО[d]ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-ОКТАГІДРОПІРИДО[1,2-а]ПІРАЗИН-7-ІЛМЕТИЛ]-ПІРИДИН-2-ІЛ)-АМІН

До частини розчину вказаної в заголовку сполуки з стадії 2, прикладу 1 (300мг, 1,0ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл), додавали карбонат натрію (210мг, 2,0ммоль) та 2-бромпіридин 94мкл, 2,0ммоль), та ретельно перемішану суміш нагрівали при 100°C протягом 18 годин. Додавали додаткову порцію 2-бромпіридину (94мкл, 2,0ммоль), та суміш нагрівали при 120°C протягом додаткових 6 днів. Додавали воду (40мл), та суміш потім екстрагували з трьома порціями по 20мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти, в свою чергу, екстрагували водою (40мл), сушили (безводний сульфат натрію), та концентрували in vacuo, одержавши бурштинову олію (690мг). За допомогою флеш-хроматографії цілого зразка (силікагель, зернистість 47-61 микрон, елюювання з метанол/метиленхлорид = 4:96 в об'ємі) одержали вказану в заголовку сполуку (94мг, 25% виходу) у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. ТШХ R_f (пластинки силікагелю, елюювання сумішшю метанол/метиленхлорид = 4:96 в об'ємі, ультрафіолетове визначення) 0,34.

MS m/z 382 (M+1)

Моногідрохлоридна сіль вказаної в заголовку сполуки

Методом з попереднього прикладу, готували моногідрохлоридну сіль вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини.

Моногідрохлорид ¹³C ЯМР (125MHz, CD₃OD) δ 161,1, 160,6, 160,0, 158,1, 153,4, 144,0, 135,5, 119,0, 118,8, 116,1, 116,0, 114,0, 113,1, 111,6, 111,5, 107,5, 107,3, 61,9, 56,5, 53,0, 51,0, 45,8, 44,6, 34,0, 26,1, 26,04/нм

ПРИКЛАД 4

(7S,9aS)-ЦИС-[2-(5-ФТОР-БЕНЗО[d]ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-ОКТАГІДРОПІРИДО[1,2-а]ПІРАЗИН-7-ІЛМЕТИЛ-(5-ФТОРПІРИДИН-2-ІЛ)-АМІН

Стадія 1

(7S,9aS)-цис-метансульфонова кислота 2-(5-Фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіридо[1,2-а]піразин-7-іл етер

До розчину (7S,9aS)-цис-[2-(5-фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіридо[1,2-а]піразин-7-іл]-метанолу (3,0г, 9,8ммоль) та триетиламіну (1,71мл, 12,0ммоль) в метиленхлориді (40мл) охолодженого в льодяній бані, додавали сульфонілхлорид метану (836мкл, 11,0ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин перед гасінням за допомогою 10% водного розчину бікарбонату натрію (60мл). Реакційну суміш потім екстрагували з трьома порціями по 30мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти, в свою чергу, екстрагували таким же об'ємом води, сушили (безводний сульфат натрію), та концентрували in vacuo, одержавши вказану в заголовку сполуку (3,73г, 99% виходу) у вигляді жовтої смоли. ТШХ R_f (пластинки силікагелю, елюювання

сумішшю метиленхлорид/метанол = 95,5 в об'ємі, ультрафіолетове визначення) 0,52

МС m/z 384 (M+1)

Стадія 2

(7S,9aS)-цис-7-азидометил-2-(5-фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіридо[1,2-a]піразин

Реакційну суміш, що складається з (7S,9aS)-цис-метансульфонової кислоти 2-(5-фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіридо[1,2-a]піразин-7-іл етер (3,73г, 9,7ммоль) та азиду натрію (1,23г, 19,0ммоль) в N,N-диметилформаміді (20мл) перемішували та нагрівали при 75°C протягом 18 годин. Додавали воду (50мл), та одержаний розчин екстрагували з трьома порціями по 50мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти, в свою чергу, екстрагували водою (50мл), сушили (безводний сульфат натрію), та концентрували in vacuo, одержавши бурштинову олію (3,85г). За допомогою флеш-хроматографії усього зразка (силікагель, зернистість 47-61 мікрон, елюювання сумішшю метиленхлорид/метанол = 99,1 в об'ємі) одержали вказану в заголовку сполуку (614мг, 19% виходу) у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. ТШХ R_f (пластинки силікагелю, елюювання сумішшю метиленхлорид/метанол = 95,5 в об'ємі, ультрафіолетове визначення) 0,54

МС m/z 331 (M+1)

Стадія 3

(7S,9aS)-цис-[2-(5-Фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіридо[1,2-a]піразин-7-іл]-метиламін

Вказану в заголовку сполуку з попереднього етапу (614мг, 1,86ммоль), розчинену в розчині метанол/етанол (10мл та 20мл відповідно) підрували (40psi, 154мг of 5% каталізатора палладію на вугіллі) протягом 2 годин. Каталізатор фільтрували, та фільтрат концентрували in vacuo, отримавши вказану в заголовку сполуку (421мг, 74% виходу) у вигляді безбарвної смоли. ТШХ R_f (пластинки силікагелю, елюювання сумішшю метиленхлорид/метанол = 8,2 в об'ємі, ультрафіолетове визначення) 0,38

МС m/z 305 (M+1)

Стадія 4

(7S,9aS)-цис-[2-(5-фтор-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіридо[1,2-a]піразин-7-іл-метил]-5-фтор-піримідин-2-іл)-амін

До розчину вказаної в заголовку сполуки з попереднього етапу (421мг, 1,4ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл), додавали карбонат натрію (293мг, 2,8ммоль) та 2-хлор-5-фтор-піримідин (183мг, 1,4ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 18 годин. Додавали воду (35мл), та одержаний розчин екстрагували трьома порціями по 30мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти, в свою чергу, екстрагували водою (30мл), сушили (безводний сульфат натрію), та концентрували in vacuo до виходу (618мг). За допомогою флеш-хроматографії усього зразка (силікагель, зернистість 47-61 мікрон, елюювання сумішшю метанол/метиленхлорид = 2,5/97,5 в об'ємі) одержали вказану в заголовку сполуку (71мг, 13% виходу) у вигляді білої аморфної твердої речовини. ТШХ R_f (пластинки силікагелю, елюювання метанолом/метиленхлоридом = 2,5/97,5 в об'ємі) 0,30

МС m/z 401 (M+1)

Вільна основа ¹³C ЯМР (125MHz, CDCl₃) δ 161,7, 160,9, 160,1, 159,5, 157,6, 153,4, 151,4, 146,0, 145,9, 118,6, 118,3, 116,9 (2), 111,8, 111,7, 107,9, 107,7, 60,8, 57,7, 54,7, 54,1, 48,7, 44,3, 33,3, 26,1, 25,4ч/мм

ПРИКЛАД 5

(7S,9aS)-ЦИС-(2-БЕНЗО[d]ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)ОКТАГІДРОПІРИДО[1,2-a]ПІРАЗИН-7-ІЛМЕТИЛ-ПІРИМІДИН-2-ІЛ-АМІН

Стадія 1

(7S,9aS)-цис-метансульфонова кислота 2-(2,3-дигідро-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіридо[1,2-a]піразин-7-ілметил-етер

До розчину (7S,9aS)-цис-3-іл-октагідропіридо[1,2-a]піразин-7-іл-метанолу (1,00г, 3,5ммоль) та триметиламіну (610мкл, 4,4ммоль) в метиленхлориді (20мл) охолодженого в льодяній бані, додавали метансульфонілхлорид (296мкл, 3,8ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин перед охолодженням з 10% водним розчином бікарбонату натрію (40мл). Реакційну суміш потім екстрагували з метиленхлоридом (20мл). Органічний екстракт, в свою чергу, екстрагували водою (дві порції по 30мл), сушили (безводний сульфат натрію), та концентрували in vacuo, одержавши вказану в заголовку сполуку (кіп'ящий вихід) у вигляді бурштинової олії.

МС m/z 366(M+1)

Стадія 2

(7S,9aS)-цис-Азидометил-2-бензо[d]ізоксазол-3-іл-октагідропіридо[1,2-a]піразин

Суміш, що складається з месипатного продукту з попередньої стадії (1,28г, 3,5ммоль) та азиду натрію (455мг, 7,0ммоль) в N,N-диметилформаміді (7,5мл) перемішували та нагрівали при 75°C протягом 18 годин. Додавали воду (50мл), та одержаний розчин екстрагували з трьома порціями по 40мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти, в свою чергу, екстрагували водою (40мл), сушили (безводний сульфат натрію), та концентрували in vacuo, отримавши аморфну тверду речовину (1,35г). За допомогою флеш-хроматографії усього зразка (силікагель, зернистість 47-61 мікрон, елюювання сумішшю метиленхлорид/метанол = 95,5/0,5 в об'ємі) отримали вказану в заголовку сполуку (680мг, 62% виходу) у вигляді безбарвної олії. ТШХ R_f (пластинки силікагелю, елюювання сумішшю метанол/метиленхлорид = 1/99 в об'ємі, ультрафіолетове визначення) 0,55

МС m/z 313 (M+1)

Стадія 3

(7S,9aS)-цис-(2-Бензо[d]ізоксазол-3-іл)-октагідропіридо[1,2-a]піразин-7-іл)-метиламін

Вказану в заголовку сполуку з попередньої стадії (680мг, 2,18ммоль), розчинену в розчині метанол/етанол (4,85мл та 17мл відповідно), підрували (40psi, 170мг 5% каталізатора палладію на вугіллі) протягом 2 годин. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації. Концентруванням фільтрату in vacuo одержували вказану в заголовку сполуку (410мг, 66% виходу) у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини.

МС m/z 287 (M+1)

Стадія 4

(7S,9aS)-цис-(2-бензо[d]ізоксазол-3-іл)-

октагідропіридо[1,2-а]піразин-7-ілметил)-
піримідин-2-іл)-амін

До розчину вказаної в заголовку сполуки з попередньої стадії (200мг, 0,7ммоль) в N,N-диметилформаміді (2мл), додавали карбонат натрію (148мг, 1,4ммоль) та 2-хлорпіримідин (80мг, 0,7ммоль). Ретельно перемішану реакційну суміш потім нагрівали при 120°C протягом 18 годин. Додавали воду (40мл), та одержаний розчин екстрагували з трьома порціями по 20мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти, в свою чергу, екстрагували водою (40мл), сушили (безводний сульфат натрію), та концентруванням in vacuo одержували олію (248мг). За допомогою флеш-хроматографії усього зразка (силікагель, зернистість 47-61 мікрон, елюювання сумішшю метиленхлорид/метанол = 97:3 в об'ємі) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини (65мг, 25% виходу). ТШХ R_f (пластинки силікагелю, елюювання сумішшю метанол/метиленхлорид = 3:97 в об'ємі, ультрафіолетове визначення) 0,72.

MS m/z 365 (M+1)

Вільна основа ¹³C ЯМР (125MHz, CDCl₃) δ 164,4, 163,0, 161,6, 158,5, 129,9, 122,7, 122,6, 116,6, 110,9, 110,8, 60,9, 57,7, 54,7, 54,1, 48,7, 43,6, 33,4, 26,2, 25,4/нм

ПРИКЛАД 6

(7S,9aS)-ЦИС-(2-БЕНЗО[d]ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ-ОКТАГІДРОПІРИДО[1,2-а]ПІРАЗИН-7-ІЛМЕТИЛ)-(5-ФТОР-ПІРИМІДИН-2-ІЛ)-АМІН

До розчину вказаної в заголовку сполуки з стадії 3, прикладу 5, (200мг, 0,7ммоль) в N,N-диметилформаміді (2мл), додавали карбонат натрію (148г, 1,4ммоль) та 2-хлоро-5-фторпіримідин (93мг, 0,7ммоль). Ретельно перемішану реакційну суміш потім нагрівали при 120°C протягом 18 годин. Додавали воду (40мл), та одержаний розчин екстрагували трьома порціями по 20мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти, в свою чергу, екстрагували з порцією 40мл води, сушили (безводний сульфат натрію), та концентруванням in vacuo отримували олію. За допомогою флеш-хроматографії усього зразка (силікагель, зернистість 47-61 мікрон, елюювання метиленхлоридом/метанолом = 97,5:2,5 в об'ємі) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини (56мг, 21% виходу). ТШХ R_f (пластинки силікагелю, елюювання сумішшю метанол/метиленхлорид = 2,5:97,5 в об'ємі, ультрафіолетове визначення) 0,74.

MS m/z 383 (M+1)

Вільна основа ¹³C ЯМР (125MHz, CDCl₃) δ 164,4, 161,6, 160,1, 153,4, 151,4, 146,0, 145,9, 143,4, 29,9, 122,7, 122,6, 116,6, 110,9, 60,9, 57,7, 54,7, 54,1, 48,8, 44,3, 33,3, 26,2, 25,4/нм

ПРИКЛАД 7

(7R,9aS)-ТРАНС-(2-БЕНЗО[d]ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ-ОКТАГІДРОПІРИДО[1,2-а]ПІРАЗИН-7-ІЛМЕТИЛ)-(5-ФТОР-ПІРИМІДИН-2-ІЛ)-АМІН

Стадія 1

(7R,9aS)-транс-2-бензо[d]ізоксазол-3-іл-7-метансульфонілметил-октагідропіридо[1,2-а]піразин

До ретельно перемішаного розчину (7R,9aS)-транс-7-гідроксиметил-2-(1,2-бензизоксазол-3-іл)-

2,3,4,6,7,8,9,9а-октагідро-1H-піридо[1,2-а]піразину (F J Urban, патент США 5,719,286, виданий 2/17/98, 3,22г, 11ммоль) в метиленхлориді (80мл) охолодженого в льодяній бані, послідовно додавали триетиламін (1,91мл, 14ммоль) та хлорид метансульфонілу (954мкл, 12ммоль). Після 10 хвилин, льодяну баню виймали, та реакційну суміш підігрівали за період більший ніж 15 хвилин. Перевірка за допомогою ТШХ (пластинки силікагелю, елюювання сумішшю метиленхлорид/метанол = 95:5 в об'ємі, ультрафіолетове визначення) показала завершення реакції. Реакцію гасили за допомогою додавання 10% водного розчину бікарбонату натрію (75мл). Реакційну суміш потім екстрагували з трьома порціями по 50мл метиленхлориду. Видаленням розчинника in vacuo одержали вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкої олії (кількісний вихід), яку використали в наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 2

(7R,9aS)-транс-7-азидометил-2-бензо[d]ізоксазол-3-іл-октагідропіридо[1,2-а]піразин

До розчину вказаної в заголовку сполуки з попередньої стадії (4,02г, 11ммоль) в N,N-диметилформаміді (25мл), додавали азид натрію (1,43г, 22ммоль), та одержану реакційну суміш перемішували та нагрівали при 70°C протягом 60 годин. Додавали воду (100мл), та суміш потім екстрагували з трьома порціями по 70мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти, в свою чергу, екстрагували водою. Відділений органічний екстракт сушили (безводний сульфат натрію), та концентрували in vacuo одержавши жовтувато-коричневу тверду речовину (4,25г). За допомогою флеш-хроматографії усього зразка (силікагель, зернистість 47-61 мікрон, елюювання сумішшю метиленхлорид/метанол = 99,25:0,75 в об'ємі) одержали вказану в заголовку сполуку (1,80г, 52% виходу) у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини.

MS m/z 313 (M+1)

Стадія 3

(7R,9aS)-транс-(2-бензо[d]ізоксазол-3-іл-октагідропіридо[1,2-а]піразин-7-іл)-метиламін

Розчин етанолу/метанолу (50мл та 15мл, відповідно) вказаної в заголовку сполуки з попередньої стадії (1,80г, 5,75ммоль) підігрівали при 40psi, використавши 5% каталізатор палладію на вугіллі (450мг) протягом 1,5 годин. Каталізатор фільтрували, та концентруванням фільтрату in vacuo одержали вказану в заголовку сполуку (кількісний вихід) у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини.

MS m/z 287 (M+1)

Стадія 4

(7R,9aS)-транс-(2-бензо[d]ізоксазол-3-іл-октагідропіридо[1,2-а]піразин-7-іл-метил)-(5-фтор-піримідин-2-іл)-амін

До розчину вказаної в заголовку сполуки з попередньої стадії (1,65г, 5,7ммоль) в N,N-диметилформаміді (12мл), додавали карбонат натрію (1,22г, 12ммоль) та 2-хлоро-5-фторпіримідин (764мг, 5,7ммоль). Ретельно перемішану реакційну суміш потім нагрівали при 110°C протягом 18 годин. Додавали воду (75мл), та оде-

ржаний розчин екстрагували тричі з по 50мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти сушили (безводний сульфат натрію), та концентрували in vacuo до одержання оли (2,8г). За допомогою флеш-хроматографії усього зразка (силікагель, зернистість 47-61 мікрон, елюювання сумішшю метиленхлорид/метанол 97:3 в об'ємі) одержали вказану в заголовку сполуку (663мг, 30% виходу) у вигляді аморфної безбарвної твердої речовини.

ТШХ R_f (пластинки силікагелю, елюювання сумішшю метиленхлорид/метанол = 97:3 в об'ємі, ультрафіолетове визначення) 0,30

МС m/z 383 (M+1)

Вільна Основа ¹³C ЯМР (125MHz, CDCl₃) δ 164,2, 161,2, 159,7, 153,5, 151,0, 145,8, 145,6, 129,8, 122,5, 122,3, 116,3, 110,7, 60,4, 59,7, 54,4, 53,8, 48,4, 46,2, 36,6, 29,2, 28,4/нм