



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111746** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)

C07D 213/26 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/78 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 00878	(72) Винахідник(и):	Ескілдсен Йорген (DK), Самс Анет Ґравен (DK), Пюшл Аск (DK)
(22) Дата подання заявки:	06.07.2012	(73) Власник(и):	Х. ЛУННБЕК А/С, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.06.2016	(74) Представник:	Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	РА 2011 00520	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2010137351 (A1), 02.12.2010 WO 2009043784 (A1), 09.04.2009 WO 2011044195 (A1), 14.04.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.07.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	DK		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.04.2014, Бюл.№ 7		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.06.2016, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2012/063219, 06.07.2012		

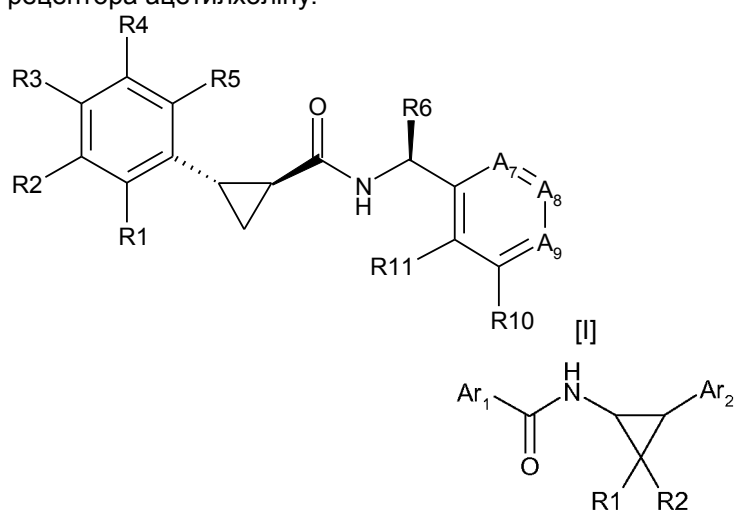
(54) ПОЗИТИВНІ АЛОСТЕРИЧНІ МОДУЛЯТОРИ НІКОТИНОВОГО РЕЦЕПТОРА АЦЕТИЛХОЛІНУ

(57) Реферат:

Цей винахід стосується сполук формули [I], придатних в терапії, композицій, що містять вищезгадані сполуки, і способів лікування захворювань, які включають введення вищезгаданих

UA 111746 C2

сполук. Згадані сполуки є позитивними алостеричними модуляторами (PAM) нікотинного $\alpha 7$ -рецептора ацетилхоліну.



Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Цей винахід відноситься до сполук, придатних в терапії, до композицій, що містять вищезгадані сполуки, і до способів лікування захворювань, що включають введення вищезгаданих сполук. Ці сполуки є позитивними алостеричними модуляторами (PAM) нікотинного $\alpha 7$ -рецептора ацетилхоліну.

Попередній рівень техніки

Нікотинні рецептори ацетилхоліну (nAChR) відносяться до суперсімейства керованих лігандами іонних каналів і керують потоком катіонів, включаючи кальцій. nAChR ендogenous активуються ацетилхоліном (ACh) і можуть бути підрозділені на нікотинні рецептори нервово-м'язового синапсу і нейронні нікотинні рецептори (NNR). NNR широко експресуються всюди в центральній нервовій системі (CNS) і периферичній нервовій системі (PNS). Припускають, що NNR відіграють важливу роль у функції CNS шляхом модуляції вивільнення багатьох нейротрансмітерів, як наприклад, серед інших, ACh, норепінефрину, дофаміну, серотоніну і GABA, приводячи до великого ряду фізіологічних ефектів.

На сьогоднішній день повідомлено про сімнадцять субодиниць nAChR, які ідентифіковані як $\alpha 2$ - $\alpha 10$, $\beta 1$ - $\beta 4$, γ , δ і ϵ . З цих субодиниць дев'ять субодиниць, від $\alpha 2$ до включно $\alpha 7$ і від $\beta 2$ до включно $\beta 4$, як відомо, знаходяться в головному мозку ссавців. Існує багато функціонально різних nAChR-комплексів, наприклад, п'ять субодиниць $\alpha 7$ можуть утворювати рецептор у вигляді гомомерного функціонального пентамера або комбінації з різних субодиниць можуть утворювати гетеромерні рецептори, такі як рецептори $\alpha 4\beta 2$ і $\alpha 3\beta 4$ (Gotti C. та ін., *Prog. Neurobiol.*, 2004, 74: 363-396; Gotti C. та ін., *Biochemical Pharmacology*, 2009, 78: 703-711).

Гомомерний $\alpha 7$ -рецептор являє один з найбільш поширених NNR разом з $\alpha 4\beta 2$ -рецепторами у головному мозку, де він у високому ступені експресується в гіпокампі, корі головного мозку, таламічних ядрах, вентральній тегментальній ділянці і чорній речовині (Broad L.M. та ін., *Drugs of the Future*, 2007, 32(2): 161-170; Poorthius R.B., *Biochem. Pharmacol.*, 2009, 1; 78(7): 668-76).

Ефективно вивчена роль $\alpha 7$ -NNR у разі нейронної передачі сигналу. Показано, що $\alpha 7$ -NNR регулюють інтернейронну збудливість і модулюють вивільнення збуджувальних, а також інгібуючих нейротрансмітерів. На додаток, повідомлялося, що $\alpha 7$ -NNR залучаються до нейрозахисних ефектів на експериментальних моделях пошкодження клітин (Shimohama S., *Biol. Pharm. Bull.*, 2009, 32(3): 332-336).

Дослідження показали, що субодиниці $\alpha 7$, коли експресуються рекомбінантно *in vitro*, активуються і швидко десенсибілізуються і показують відносно вищу проникність кальцію в порівнянні з іншими NNR-комбінаціями (Parke R.L. та ін., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 329(2): 791-807).

Взагалі, NNR залучені в різні когнітивні функції, такі як навчання, пам'ять і увага, і, отже, в розлади CNS, як наприклад, хворобу Альцгеймера (AD), хворобу Паркінсона (PD), розлад дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD), синдром Туретта, шизофренію, біполярний розлад, біль і залежність від тютюну (Keller J.J. та ін., *Behav. Brain Res.*, 2005, 162: 143-152; Haydar S.N. та ін., *Curr. Top Med. Chem.*, 2010, 10(2): 144-152).

$\alpha 7$ -NNR, особливо, також пов'язані з когнітивними розладами, включаючи, наприклад, ADHD, розлади спектру аутизму, AD, легке когнітивне погіршення (MCI), пов'язане з віком погіршення пам'яті (AAMI), сенільну деменцію, лобно-скроневу часткову дегенерацію, пов'язану з ВІЧ деменцією (HAD), пов'язаний з ВІЧ когнітивне погіршення (HIV-CI), хворобу Піка, пов'язану з тільцями Леві деменцію, пов'язане з розсіяним склерозом когнітивне погіршення, васкулярну деменцію, когнітивне погіршення при епілепсії, пов'язане з ламкою X-хромосою когнітивне погіршення, пов'язане із спадковою атаксією Фрідрейха когнітивне погіршення і пов'язану з синдромом Дауна деменцію, а також пов'язане з шизофренією когнітивне погіршення. Крім того, було показано, що $\alpha 7$ -NNR залучені в нейрозахисні ефекти нікотину як *in vitro* (Jonnala R.B. та ін., *J. Neurosci. Res.*, 2001, 66: 565-572), так і *in vivo* (Shimohama S., *Brain Res.*, 1998, 779: 359-363), а також в передачу сигналу болю. Конкретніше, нейродегенерація лежить в основі декількох прогресуючих розладів CNS, включаючи, але не вичерпним чином, AD, PD, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Гентінгтона, пов'язану з тільцями Леві деменцію, а також ослаблену функцію CNS, що відбувається в результаті травматичного пошкодження головного мозку. Наприклад, погіршену функцію $\alpha 7$ -NNR за рахунок бета-амілоїдних пептидів, пов'язаних з AD, вважають ключовим чинником в розвитку когнітивних дефіцитів, пов'язаних з цим захворюванням (Liu Q.-S. та ін., *PNAS*, 2001, 98: 4734-4739). Таким чином, модуляція активності $\alpha 7$ -NNR демонструє перспективний потенціал для запобігання або лікування низки вказаних вище захворювань, таких як AD, інші деменції, інші нейродегенеративні захворювання, шизофренія і нейродегенерація, разом з основною патологією, яка залучає до патологічного

процесу когнітивну функцію, що включає, наприклад, аспекти навчання, пам'яті і уваги (Thomsen M.S. та ін., *Curr. Pharm. Des.*, 2010, Jan; 16(3): 323-343; Olincy A. та ін., *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006, 63(6): 630-638; Deutsch S.I., *Clin. Neuropharmacol.*, 2010, 33(3): 114-120; Feuerbach D., *Neuropharmacology*, 2009, 56(1): 254-263).

5 NNR-ліганди, включаючи ліганди до $\alpha 7$, також залучені в контроль маси, діабетичне запалення, обсесивно-компульсивний розлад (OCD), ангіогенез і як потенційні анальгетики (Marrero M.B. та ін., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2010, 332(1): 173-180; Vincler M., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2005, 14(10): 1191-1198; Rosas-Ballina M.J., *J. Intern. Med.*, 2009, 265(6): 663-679; Arias H.R., *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2009, 41(7): 1441-1451; Tizabi Y., *Biol. Psychiatry*, 2002, 51(2): 164-171).

10 Нікотин відомий для підвищення уваги і когнітивної характеристики, зменшення страху, посилення сенсорного механізму і анальгезії і нейрозахисних ефектів, коли його вводять. Такі ефекти опосередковуються неселективним впливом нікотину на численні субтипи нікотинового рецептора. Проте, нікотин також викликає несприятливі події, такі як серцево-судинні і шлунково-кишкові проблеми (Karasoji I.B. та ін., *Arch. Hig. Rada Toksikol.*, 2005, 56(4): 363-371).
15 Отже, існує необхідність в ідентифікації субтип-селективних сполук, які зберігають корисні ефекти нікотину або NNR-ліганду, в той же час виключають або зменшують несприятливі ефекти.

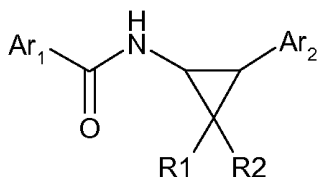
20 Прикладами описаних лігандів NNR є агоністи $\alpha 7$ -NNR, такі як DMXB-A, SSR180711 і ABT-107, які продемонстрували деякі корисні дії на когнітивний процесинг як у разі гризунів, так і у разі людей (H312: 1213-1222; Olincy A. та ін., *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006, 63(6): 630-638; Pichat P. та ін., *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(1): 17-34; Bitner R.S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2010, 1; 334(3): 875-886). Крім того, повідомлялося, що модуляція $\alpha 7$ -NNR послаблює негативні симптоми у пацієнтів з шизофренією (Freedman R. та ін., *Am. J. Psychiatry*, 2008, 165(8): 1040-1047).

25 Незважаючи на корисні ефекти лігандів NNR, залишається невизначеним, чи може постійне лікування за допомогою тих агоністів, що впливають на NNR, забезпечувати субоптимальну користь за рахунок пролонгованої активації і десенсибілізації NNR, зокрема субтипу $\alpha 7$ -NNR. В протилежність агоністам, введення позитивного алостеричного модулятора (PAM) може підсилювати ендogenous холінергічну трансмісію без прямої стимуляції рецептора-мішені. Нікотинові PAM можуть селективно модулювати активність ACh на NNR, зберігаючи кінетику активації і дезактивації цього рецептора. Відповідно, з'явилися PAM, селективні у відношенні до $\alpha 7$ -NNR (Faghhi R., *Recent Pat. CNS Drug Discov.*, 2007, 2(2): 99-106).

30 Отже, має бути корисним підвищення функції $\alpha 7$ -NNR за рахунок посилення ефекту ендogenous нейротрансмітера ацетилхоліну через PAM. Це може підсилювати ендogenous холінергічну нейротрансмісію без прямої активації $\alpha 7$ -NNR, подібно до агоністів. Насправді, клінічно доведено, що PAM для посилення активності каналу мають успіх у разі GABA-рецепторів, де бензодіазепіни і барбітурати поведуться як PAM, впливаючи на певні ділянки (Hevers W. та ін., *Mol. Neurobiol.*, 1998, 18: 35-86).

35 На сьогоднішній день відомі тільки небагато PAM нейронних нікотинових рецепторів, такі як 5-гідроксііндол (5-HI), івермектин, галантамін і SLURP-1, пептид, що походить від ацетилхолінестерази (AChE). Також повідомлялося, що генестеїн, інгібітор кінази, підвищує $\alpha 7$ -відповіді. Повідомлялося, що PNU-120596, похідне сечовини, збільшує ефективність ACh, а також покращує індукований амфетаміном дефіцит слухового механізму у щурів. Також повідомлялося, що NS1738, JNJ-1930942 і сполука 6 потенціюють відповідь ACh і виявляють корисний ефект у разі експериментальних моделей сенсорного і когнітивного процесингу у гризунів. Інші PAM нейронних нікотинових рецепторів включають похідні хінуклідину, індолу, бензопіразолу, тіазолу і бензоізотіазолів (Hurst R.S. та ін., *J. Neurosci.*, 2005, 25: 4396-4405; Faghhi R., *Recent Pat. CNS Drug Discov.*, 2007, 2(2): 99-106; Timmermann D.B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, 323(1): 294-307; Ng H.J. та ін., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 8; 104(19): 8059-64; Dinclo T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2011, 336(2): 560-574).

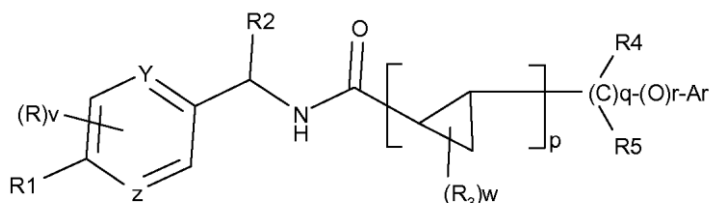
У міжнародній заявці WO-2009/043784 представлені сполуки загальної структури



про які повідомлено, що вони є PAM відносно $\alpha 7$ -NNR.

Відомі натеper PAM відносно $\alpha 7$ -NNR взагалі демонструють слабку активність, мають ряд неспецифічних ефектів або можуть мати тільки обмежений доступ до центральної нервової системи, де $\alpha 7$ -NNR широко експресовані. Відповідно, має бути корисним ідентифікація і передбачення нових PAM-сполук відносно $\alpha 7$ -NNR і композицій для лікування захворювань і розладів, де залучені $\alpha 7$ -NNR. Далі, має бути особливо корисним, якщо такі сполуки можуть забезпечувати покращену ефективність лікування при одночасному зменшенні несприятливих ефектів, пов'язаних із сполуками, що націлені на нейронні нікотинові рецептори, за рахунок селективної модуляції $\alpha 7$ -NNR.

У міжнародній заявці WO-2010/137351 представлені сполуки загальної структури



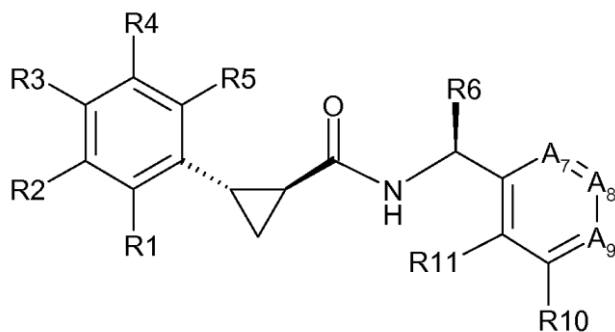
як блокатори кальцієвого або натрієвого каналу. Мається на увазі, що приклади сполук, розкритих в міжнародній заявці WO 2010/137351, не включені в цей винахід.

Особливо, сполуки, що являють собою {(S)-1-[5-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-іл]етил}амід (1S,2S)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти, {(S)-1-[5-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-іл]етил}амід (1S,2S)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-циклопропанкарбонової кислоти і {(S)-1-[5-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-іл]етил}амід (1S,2S)-2-(2-фтор-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти, розкриті у WO 2010/137351, виключені із цього винаходу.

Суть винаходу

Завданням цього винаходу є забезпечити сполуками, які є позитивними алостеричними модуляторами (PAM) нікотинового рецептора ацетилхоліну субтипу $\alpha 7$.

Сполуки цього винаходу визначені нижченаведеною формулою [I]:



[I]

де R1, R2, R3, R4 і R5 вибрані, незалежно один від одного, з H, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₁₋₆-алкокси, ціано і галогену, де вищезгаданий C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл і C₂₋₆-алкініл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з хлору і фтору;

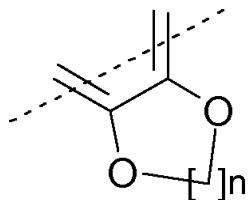
R6 вибраний з C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу і C₁₋₆-алкокси, де вищезгаданий C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл і C₂₋₆-алкініл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, C₁₋₆-алкокси і фтору;

A7 являє собою C-R7 або N, A8 являє собою C-R8 або N і A9 являє собою C-R9 або N, за умови, що принаймні один з A7, A8 або A9 являє собою N і не більше, ніж два з A7, A8 і A9 являють собою N;

R7, R8, R9, R10 і R11 вибрані, незалежно один від одного, з H, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₁₋₆-алкокси, ціано, NR₁₂R₁₃, C₁₋₆-алкілсульфонілу, галогену і OR₁₄, де вищезгаданий C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл, C₂₋₆-алкініл або C₁₋₆-алкокси необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з хлору, фтору, C₁₋₆-алкокси, ціано і NR₁₂R₁₃;

R12 і R13 незалежно означають водень, C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл і C₂₋₆-алкініл;

R14 являє собою моноциклічний насичений кільцевий залишок, що має 4-6 атомів в кільці, де один з вищезгаданих атомів кільця являє собою O, а інші являють собою C; або R9 і R10 можуть бути зв'язані разом з утворенням нижчевказаного залишку



де n означає 1, 2 або 3;

і їх фармацевтично прийнятними солями;

за умови, що сполука формули [I] є іншою, ніж:

{(S)-1-[5-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-іл]етил}амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

{(S)-1-[5-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-іл]етил}амід (1S,2S)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;

{(S)-1-[5-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-іл]етил}амід (1S,2S)-2-(2-фтор-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти.

У одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки за формулою [I] і її фармацевтично прийнятних солей для застосування як лікарського засобу.

У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки за формулою [I] і її фармацевтично прийнятних солей для застосування в терапії.

У одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки за формулою [I] і її фармацевтично прийнятних солей для застосування при лікуванні захворювання або розладу, вибраного з психозу; шизофренії; когнітивних розладів; когнітивного погіршення, пов'язаного з шизофренією; розладу дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD); розладів аутичного спектру; хвороби Альцгеймера (AD); легкого когнітивного погіршення (MCI); пов'язаного з віком погіршення пам'яті (AAMI); сенільної деменції; пов'язаної зі СНІДом деменції; хвороби Піка; пов'язаної із тільцями Леві деменції; пов'язаної із синдромом Дауна деменції; хвороби Гентінгтона; хвороби Паркінсона (PD); obsесивно-компульсивного розладу (OCD); травматичного пошкодження головного мозку; епілепсії; посттравматичного стресу; синдрому Верніке-Корсакова (WKS); посттравматичної амнезії; когнітивних дефіцитів, пов'язаних з депресією; діабету, контролю маси, запальних розладів, ослабленого ангиогенезу; бічного аміотрофічного склерозу і болю.

У одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за формулою [I], і її фармацевтично прийнятні солі, і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або ексципієнтів.

У одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до набору, що включає сполуку за формулою [I] і її фармацевтично прийнятні солі разом із сполукою, вибраною з переліку, що складається з інгібіторів ацетилхолінестерази; антагоністів глутаматного рецептора; інгібіторів транспорту дофаміну; інгібіторів транспорту норадреналіну; D2-антагоністів; часткових агоністів D2; PDE10-антагоністів; 5-HT2A-антагоністів; 5-HT6-антагоністів; KCNQ-антагоністів; літію; блокаторів натрієвого каналу і енхансерів передачі сигналу GABA.

У одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до способу лікування захворювання або розладу, вибраного з психозу; шизофренії; когнітивних розладів; когнітивного погіршення, пов'язаного з шизофренією; розладу дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD); розладів аутичного спектру; хвороби Альцгеймера (AD); легкого когнітивного погіршення (MCI); пов'язаного з віком погіршення пам'яті (AAMI); сенільної деменції; пов'язаної зі СНІДом деменції; хвороби Піка; пов'язаної із тільцями Леві деменції; пов'язаної із синдромом Дауна деменції; хвороби Гентінгтона; хвороби Паркінсона (PD); obsесивно-компульсивного розладу (OCD); травматичного пошкодження головного мозку; епілепсії; посттравматичного стресу; синдрому Верніке-Корсакова (WKS); посттравматичної амнезії; когнітивних дефіцитів, пов'язаних з депресією; діабету, контролю маси, запальних розладів, ослабленого ангиогенезу; бічного аміотрофічного склерозу і болю, де спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за формулою [I] і її фармацевтично прийнятних солей.

У одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до застосування сполуки за формулою [I] і її фармацевтично прийнятних солей для виробництва лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, вибраного з психозу; шизофренії; когнітивних розладів; когнітивного погіршення, пов'язаного з шизофренією; розладу дефіциту уваги з гіперактивністю

(ADHD); розладів аутичного спектру; хвороби Альцгеймера (AD); легкого когнітивного погіршення (MCI); пов'язаного з віком погіршення пам'яті (AAMI); сенільної деменції; пов'язаної зі СНІДом деменції; хвороби Піка; пов'язаної із тільцями Леві деменції; пов'язаної із синдромом Дауна деменції; хвороби Гентінгтона; хвороби Паркінсона (PD); obsесивно-компульсивного розладу (OCD); травматичного пошкодження головного мозку; епілепсії; посттравматичного стресу; синдрому Верніке-Корсакова (WKS); посттравматичної амнезії; когнітивних дефіцитів, пов'язаних з депресією; діабету, контролю маси, запальних розладів, ослабленого ангіогенезу; бічного аміотрофічного склерозу і болю.

Визначення

У цьому контексті термін "необов'язково заміщений" означає, що вказаний залишок може бути заміщений або може не бути заміщений, і, коли він заміщений, тоді він є моно-, ди- або тризаміщеним, наприклад, за допомогою 1, 2 або 3 замісників. В деяких випадках цей замісник незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкенілу, C_{2-6} -алкінілу, фенілу, C_{1-6} -алкокси, гідрокси і галогену. Мається на увазі, що у випадках, коли для "необов'язково заміщеного" залишку не вказані замісники, тоді це положення зайняте атомом водню.

У цьому контексті мається на увазі, що термін "алкіл" означає лінійний, розгалужений і/або циклічний насичений вуглеводень. Зокрема, мається на увазі, що термін " C_{1-6} -алкіл" означає такий вуглеводень, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Приклади C_{1-6} -алкілу включають метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, метилциклопропіл, 2-метилпропіл і трет-бутил. Приклади заміщеного C_{1-6} -алкілу включають, наприклад, фторметил і гідроксиметил.

У цьому контексті мається на увазі, що термін "алкеніл" означає неароматичний, лінійний, розгалужений і/або циклічний вуглеводень, що включає принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Зокрема, мається на увазі, що термін " C_{2-6} -алкеніл" означає такий вуглеводень, що має 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Приклади C_{2-6} -алкенілу включають етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл і 3-бутеніл і циклогексеніл.

У цьому контексті мається на увазі, що термін "алкініл" означає неароматичний, лінійний, розгалужений і/або циклічний вуглеводень, що включає принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок і необов'язково також один або більше вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. Зокрема, мається на увазі, що термін " C_{2-6} -алкініл" означає такий вуглеводень, що має 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Приклади C_{2-6} -алкінілу включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл і 5-бут-1-ен-3-ініл.

У цьому контексті мається на увазі, що термін "гідрокси" означає -ОН.

У цьому контексті мається на увазі, що термін "алкокси" означає залишок формули -OR', де R' означає алкіл, як визначено вище. Зокрема, мається на увазі, що термін " C_{1-6} -алкокси" означає такий залишок, де алкільна частина має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Приклади " C_{1-6} -алкокси" включають метокси, етокси, н-бутокси і трет-бутокси.

У цьому контексті мається на увазі, що термін "алкілсульфоніл" означає -S(O)₂алкіл. Зокрема, мається на увазі, що C_{1-6} -алкілсульфоніл означає такий залишок, де алкільна частина має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Конкретну вказівку слід зробити на метилсульфоніл.

У цьому контексті під терміном "моноциклічний залишок" мається на увазі циклічний залишок, що включає тільки одне кільце, де циклічний залишок може бути насиченим або ненасиченим.

У цьому контексті терміни "гало" і "галоген" використовують взаємозамінним чином і відносять до фтору, хлору, бромов або йоду.

У цьому контексті термін "ціано" означає групу -C≡N, яка складається з атома вуглецю, зв'язаного потрійним зв'язком з атомом азоту.

У цьому контексті мається на увазі, що термін "атом кільця" означає атоми, що складають кільце, і атоми кільця вибирають із C, N, O і S. Як приклад, бензол і толуол, обидва, мають 6 атомів вуглецю як атоми кільця, тоді як піридин має 5 атомів вуглецю і 1 атом азоту як атоми кільця.

У цьому контексті термін "гетероатом" означає атом азоту, кисню або сірки.

У цьому контексті термін "дейтерій" означає ізоотоп атома водню, що складається з одного протона і одного нейтрона в його ядрі, і, таким чином, він має приблизну масу два (2). Дейтерій представляють як D, d або 2H . Прикладом замісника, що включає дейтерій, є (2,2,2- d_3)-етокси, де три атоми водню в етоксі є ізотопами 2H .

У цьому контексті вираз "енантімерний надлишок" означає надлишок сполуки в % в суміші енантімерів сполуки. Якщо, наприклад, енантімерний надлишок складає 90%, тоді співвідношення сполуки до її енантімера складає 95:5, і, якщо енантімерний надлишок складає 95%, тоді співвідношення сполуки до її енантімера складає 97,5:2,5. Також, вираз

"діастереомерний надлишок" означає надлишок сполуки в % в суміші діастереомерів сполуки.

У цьому контексті фармацевтично прийнятні солі включають фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі, фармацевтично прийнятні солі металів, солі амонію і солі алкілованого амонію. Кислотні-адитивні солі включають солі з неорганічними кислотами, а також з

5 органічними кислотами.

Приклади відповідних неорганічних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, фосфорну, сірчану, сульфамінову, азотну кислоти і тому подібне.

Приклади відповідних органічних кислот включають мурашину, оцтову, трихлороцтову, трифтороцтову, пропіонову, бензойну, коричну, лимонну, фумарову, гліколеву, ітаконову, 10 молочну, метансульфонову, малеїнову, яблучну, малонову, мигдалеву, щавлеву, пікринову, пірувіноградну, саліцилову, бурштинову, метансульфонову, етансульфонову, винну, аскорбінову, памову, бісметиленсаліцилову, етандисульфонову, глюконову, цитраконову, аспарагінову, стеаринову, пальмітинову, EDTA, гліколеву, п-амінобензойну, глутамінову, бензолсульфонову, п-толуолсульфонову кислоти, теофіліноцтові кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін, і тому подібне. Подальші приклади 15 фармацевтично прийнятних адитивних солей з неорганічними або органічними кислотами включають фармацевтично прийнятні солі, перелічені в Berge S.M. та ін., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 2, що включено в цей опис винаходу шляхом посилання.

Приклади солей металів включають солі літію, натрію, калію, магнію і тому подібне.

20 Приклади солей амонію і алкілованого амонію включають солі амонію, метиламонію, диметиламонію, триметиламонію, етиламонію, гідроксietiламонію, діетиламонію, н-бутиламонію, втор-бутиламонію, трет-бутиламонію, тетраметиламонію і тому подібне.

У цьому контексті, фармацевтичні носії включають інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні розчини і різні органічні розчинники. Приклади твердих носіїв 25 включають лактозу, каолін, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, аравійську камедь, стеарат магнію, стеаринову кислоту і нижчі алкілові етери целюлози. Приклади рідких носіїв включають, але не вичерпним чином, сироп, арахісову олію, оливкову олію, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміді жирних кислот, поліоксietилен і воду. Так само, носій може включати будь-яку речовину для уповільненого вивільнення, відому у цій галузі, таку як гліцерилмоностеарат 30 або гліцерилдистеарат, саму по собі або в суміші з воском.

У цьому контексті термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки означає кількість, достатню для лікування, полегшення або часткового пригнічення клінічних проявів даного захворювання і його ускладнень за рахунок терапевтичної дії, що включає введення вищезгаданої сполуки. Кількість, достатню для досягнення цього, визначають як "терапевтично 35 ефективна кількість". Ефективні кількості для кожної мети залежать від тяжкості захворювання або пошкодження, а також від маси і загального стану суб'єкта. Повинно бути зрозуміло, що визначення відповідної дози може бути досягнуто з використанням рутинного експериментування, шляхом створення матриці значень і тестування різних точок матриці, що повністю знаходиться в компетенції дипломованого лікаря.

40 У цьому контексті термін "лікування" і "обробка" означає схему лікування і догляду пацієнта з метою боротьби з його станом, таким як захворювання або розлад. Мається на увазі, що термін включає повний спектр обробок у разі даного стану, від якого страждає пацієнт, таких як введення активної сполуки для полегшення симптомів або ускладнень, для уповільнення розвитку захворювання, розладу або стану, для полегшення або ослаблення симптомів і 45 ускладнень і/або для лікування або ліквідації захворювання, розладу або стану, а також для профілактики стану, де профілактику потрібно розуміти як схему лікування і догляду пацієнта з метою боротьби із захворюванням, станом або розладом і включає введення активних сполук для запобігання початку симптомів або ускладнень. Профілактична (превентивна) і терапевтична (лікувальна) обробки складають два окремі аспекти цього винаходу. Пацієнтом, 50 що піддається лікуванню, є переважно ссавець, зокрема, людина.

У цьому контексті мається на увазі, що термін "когнітивні розлади" означає розлади, що характеризуються патологіями в аспектах сприйняття, вирішення проблем, висловлювання, навчання, робочої пам'яті, пам'яті, соціального розпізнавання, уваги і передуючого увазі процесингу, такі як, не вичерпним чином, розлад дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD), 55 розлади спектру аутизму, хвороба Альцгеймера (AD), легке когнітивне погіршення (MCI), пов'язане з віком погіршення пам'яті (AAMI), сенільна деменція, васкулярна деменція, лобно-скронева часткова деменція, хвороба Піка, пов'язана із тільцями Леві деменція і пов'язана із синдромом Дауна деменція, пов'язане з розсіяним склерозом когнітивне погіршення, когнітивне погіршення при епілепсії, пов'язане з ламкою X-хромосомою когнітивне погіршення, пов'язане з нейрофіброматозом когнітивне погіршення, пов'язане із спадковою атаксією Фрідрейха 60

когнітивне погіршення, прогресуючий над'ядерний параліч (PSP), пов'язана з ВІЧ деменція (HAD), пов'язане з ВІЧ когнітивне погіршення (HIV-CI), хвороба Гентінгтона, хвороба Паркінсона (PD), обсессивно-компульсивний розлад (OCD), травматичне пошкодження головного мозку, епілепсія, посттравматичний стрес, синдром Верніке-Корсакова (WKS), посттравматична амнезія, пов'язані з депресією когнітивні дефіцити, а також пов'язане з шизофренією когнітивне погіршення.

Підсилюючі когнітивні властивості сполуки можуть бути оцінені, наприклад, шляхом парадигми множинного зсуву відносно уваги, яка є тваринною моделлю, що дозволяє здійснювати оцінку виконавчого функціонування шляхом вивчення розрізнення інтрапросторового (ID) проти екстрапросторового зсуву. Це дослідження може бути здійснене шляхом тестування того, чи є сполука такою, що ослаблює "погіршення ефективності відносно уваги", що викликається субхронічним введенням PCP у разі щурів, як описано у Rodefer J.S. та ін., *Eur. J. Neurosci.*, 2005, 21: 1070-1076.

У цьому контексті мається на увазі, що термін "розлади спектру аутизму" означає розлади, що характеризуються широко поширеними аномальностями соціальних взаємодій і вербальної або невербальної комунікації, а також обмеженими інтересами, повторюваною поведінкою і увагою, такі як, але не вичерпним чином, аутизм, синдром Аспергера, іншим чином не специфікований первазивний розлад розвитку (PDD-NOS), синдром Ретта, синдром Ангельманна, синдром ламкої X-хромосоми, синдром Ді Георга і первинний дезінтегративний розлад.

У цьому контексті мається на увазі, що термін "запальні розлади" означає розлади, що характеризуються патологіями в імунній системі, такі як, але не вичерпним чином, алергічні реакції і міопатії, що приводять до аномального запалення, а також мається на увазі неімунні захворювання з етіологічними походженнями при запальних процесах, що включають, але не вичерпним чином, рак, атеросклероз, остеоартрит, ревматоїдний артрит і ішемічну хворобу серця.

Докладний опис винаходу

Авторами цього винаходу знайдено, що деякі нові сполуки є позитивними алостеричними модуляторами (PAM) NNR і як такі можуть бути використані при лікуванні різних розладів.

Позитивні алостеричні модулятори (PAM) NNR можуть бути дозовані в комбінації з іншими лікарськими засобами для досягнення ефективнішого лікування у разі деяких популяцій пацієнтів. PAM $\alpha 7$ -NNR може діяти синергічно з іншим лікарським засобом, це описано у разі тварин для комбінації сполук, що впливають на нікотинові рецептори, включаючи $\alpha 7$ -NNR- і D2-антагонізм (Wiker C., *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2008, 11(6): 845-850).

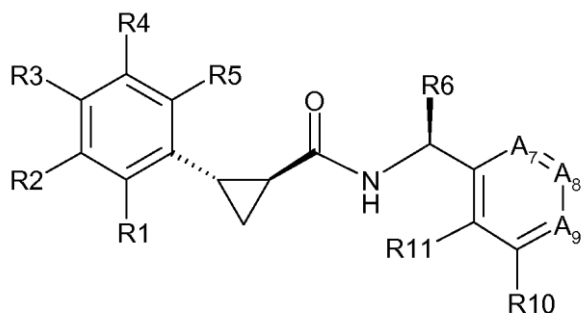
Таким чином, сполуки за цим винаходом можуть бути придатні для лікування в комбінації з іншим лікарським засобом, наприклад, вибраним з інгібіторів ацетилхолінестерази, антагоністів глутаматного рецептора, інгібіторів транспорту дофаміну, інгібіторів транспорту норадреналіну, D2-антагоністів, часткових агоністів D2, PDE10-антагоністів, 5-HT2A-антагоністів, 5-HT6-антагоністів і KCNQ-антагоністів, літію; блокаторів натрієвого каналу, енхансерів передачі сигналу GABA.

У одному варіанті здійснення, сполуки цього винаходу використовують для лікування пацієнтів, яких вже піддавали лікуванню за допомогою іншого лікарського засобу, вибраного з наведеного вище переліку. У одному варіанті здійснення, сполуки цього винаходу адаптовані для введення одночасно з вищезгаданим іншим лікарським засобом. У одному варіанті здійснення, сполуки цього винаходу адаптовані для введення послідовно з вищезгаданим іншим лікарським засобом. У одному варіанті здійснення, сполуки цього винаходу використовують як один лікарський засіб при лікуванні пацієнта. У одному варіанті здійснення, сполуки цього винаходу використовують для лікування пацієнтів, яких раніше не піддавали лікуванню іншим лікарським засобом, вибраним з наведеного вище переліку.

Варіанти здійснення за цим винаходом

Надалі, розкриті варіанти здійснення цього винаходу. Перший варіант здійснення позначений як E1, другий варіант здійснення позначений як E2 і так далі.

E1. Сполуки за формулою [I]:



[I]

де R1, R2, R3, R4 і R5 вибрані, незалежно один від одного, з H, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₁₋₆-алкокси, ціано і галогену, де вищезгаданий C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл і C₂₋₆-алкініл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з хлору і фтору;

R6 вибраний з C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу і C₁₋₆-алкокси, де вищезгаданий C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл і C₂₋₆-алкініл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, C₁₋₆-алкокси і фтору;

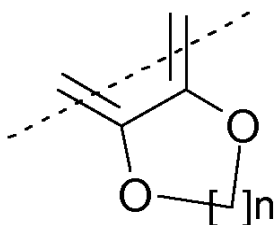
A7 являє собою C-R7 або N, A8 являє собою C-R8 або N і A9 являє собою C-R9 або N, за умови, що принаймні один з A7, A8 або A9 являє собою N і не більше, ніж два з A7, A8 і A9 являють собою N;

R7, R8, R9, R10 і R11 вибрані, незалежно один від одного, з H, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₁₋₆-алкокси, ціано, NR₁₂R₁₃, C₁₋₆-алкілсульфонілу, галогену і OR₁₄, де вищезгаданий C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл, C₂₋₆-алкініл або C₁₋₆-алкокси необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з хлору, фтору, C₁₋₆-алкокси, ціано і NR₁₂R₁₃;

R₁₂ і R₁₃ незалежно означають водень, C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл і C₂₋₆-алкініл;

R₁₄ означає моноциклічний насичений кільцевий залишок, що має 4-6 атомів в кільці, де один з вищезгаданих атомів кільця являє собою O, а інші являють собою C;

або R9 і R10 можуть бути зв'язані разом з утворенням нижчевказаного залишку



де n означає 1, 2 або 3;

і їх фармацевтично прийнятні солі;

за умови, що сполука формули [I] є іншою, ніж:

{(S)-1-[5-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-іл]етил}амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

{(S)-1-[5-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-іл]етил}амід (1S,2S)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;

{(S)-1-[5-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-іл]етил}амід (1S,2S)-2-(2-фтор-4-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти.

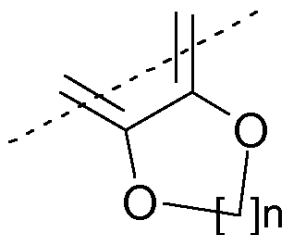
E2. Сполука за варіантом здійснення 1, де R1, R2, R3, R4 і R5 вибрані, незалежно один від одного, з H, метилу, фтору і хлору;

R6 вибраний з метилу, гідроксиметилу, метоксиметилу і фформетилу;

R7, R8, R9, R10 і R11 вибрані, незалежно один від одного, з H, C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, ціано, -N(CH₃)₂, метилсульфонілу, фтору, хлору і OR₁₄, де вищезгаданий C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з фтору, C₁₋₄-алкокси і ціано;

R₁₄ означає моноциклічний насичений кільцевий залишок, що має 4-6 атомів в кільці, де один з вищезгаданих атомів кільця являє собою O, а інші являють собою C;

або R9 і R10 можуть бути зв'язані разом з утворенням нижчевказаного залишку



де n означає 1 або 2.

E3. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-2, де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 вибрані, незалежно один від одного, з H , метилу, фтору і хлору.

5 E4. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-3, де чотири або більше з R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 являють собою H .

E5. Сполука за варіантом здійснення 4, де усі з R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 являють собою H .

E6. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-5, де R_6 вибраний з метилу, гідроксиметилу, метоксиметилу і фторметилу.

10 E7. Сполука за варіантом здійснення 6, де R_6 являє собою метил.

E8. Сполука за варіантом здійснення 6, де R_6 являє собою гідроксиметил.

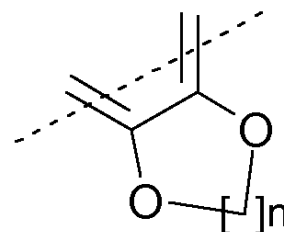
E9. Сполука за варіантом здійснення 6, де R_6 являє собою метоксиметил.

E10. Сполука за варіантом здійснення 6, де R_6 являє собою фторметил.

15 E11. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-10, де R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} і R_{11} вибрані, незалежно один від одного, з H , C_{1-4} -алкілу, C_{1-4} -алкокси, ціано, $-N(CH_3)_2$, метилсульфонілу, фтору, хлору і OR_{14} , де вищезгаданий C_{1-4} -алкіл або C_{1-4} -алкокси необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з фтору, C_{1-4} -алкокси і ціано;

R_{14} означає моноциклічний насичений кільцевий залишок, що має 4-6 атомів в кільці, де один з вищезгаданих атомів кільця являє собою O , а інші являють собою C ;

20 або R_9 і R_{10} можуть бути зв'язані разом з утворенням нижчевказаного залишку



де n означає 1 або 2.

25 E12. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1 і 3-11, де R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} і R_{11} незалежно вибрані з H , C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкенілу, C_{2-6} -алкінілу, C_{1-6} -алкокси, ціано або галогену, де вищезгаданий C_{1-6} -алкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл або C_{1-6} -алкокси необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з фтору, C_{1-6} -алкокси і ціано.

30 E13. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-12, де R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} і R_{11} незалежно вибрані з H , C_{1-4} -алкілу, C_{2-4} -алкенілу, C_{2-4} -алкінілу, C_{1-4} -алкокси, ціано і галогену, де вищезгаданий C_{1-4} -алкіл, C_{2-4} -алкеніл, C_{2-4} -алкініл або C_{1-4} -алкокси необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з фтору і C_{1-4} -алкокси.

E14. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-13, де один або більше з атомів водню представлений дейтерієм.

E15. Сполука за варіантом здійснення 14, де один або більше з атомів водню в R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} і R_{11} представлений дейтерієм.

35 E16. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 14-15, де принаймні приблизно 85% сполуки має атом дейтерію в кожному положенні, де він позначений як дейтерій, і будь-який атом, не позначений як дейтерій, присутній в приблизно природному відносному співвідношенні його ізоотопів.

40 E17. Сполука за варіантом здійснення 16, де принаймні приблизно 90% сполуки має атом дейтерію, в кожному положенні, де він позначений як дейтерій, і будь-який атом, не позначений як дейтерій, присутній в приблизно природному відносному співвідношенні його ізоотопів.

E18. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-17, де не більше, ніж один з A_7 , A_8 або A_9 являє собою N .

E19. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-18, де A7 являє собою N, A8 являє собою C-R8 і A9 являє собою C-R9.

E20. Сполука за варіантом здійснення 19, де R8, R10 і R11, усі, являють собою H.

5 E21. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-18, де A8 являє собою N, A7 являє собою C-R7 і A9 являє собою C-R9.

E22. Сполука за варіантом здійснення 21, де R7, R10 і R11, усі, являють собою H.

E23. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 19-22, де R9 вибраний з метилу, C₁₋₄-алкокси або ціано, де вищезгаданий метил необов'язково заміщений C₁₋₄-алкокси або одним або більше атомами фтору.

10 E24. Сполука за варіантом здійснення 23, де R9 являє собою C₁₋₄-алкокси, і один або більше з атомів водню у вищезгаданому C₁₋₄-алкокси представлені дейтерієм.

E25. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 19-22, де R9 являє собою OR14, де R14 являє собою моноциклічний насичений кільцевий залишок, що має 4-6 атомів в кільці, де один з вищезгаданих атомів кільця являє собою O, а інші являють собою C.

15 E26. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-18, де A9 являє собою N, A7 являє собою C-R7 і A8 являє собою C-R8.

E27. Сполука за варіантом здійснення 26, де R7, R8 і R11, усі, являють собою H.

20 E28. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 26-27, де R10 вибраний з метилу, C₁₋₄-алкокси або ціано, де вищезгаданий метил необов'язково заміщений C₁₋₄-алкокси або одним або більше атомами фтору.

E29. Сполука за варіантом здійснення 28, де R10 являє собою C₁₋₄-алкокси, і один або більше з атомів водню у вищезгаданому C₁₋₄-алкокси представлені дейтерієм.

E30. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-17, де два з A7, A8 або A9 являють собою N.

25 E31. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-30, що має діастереомерний надлишок у принаймні 80%, наприклад у принаймні 85%, наприклад у принаймні 90%, наприклад у принаймні 95%.

E32. Сполука за варіантом здійснення 1, яка вибрана з:

30 1. [(S)-1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

2. [(S)-1-(5-метилпіридин-2-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

3. [(S)-1-(6-метоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

4. [(S)-1-(6-метилпіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

35 5. [(S)-1-(6-ціанопіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

6. [(S)-1-(6-трифторметилпіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

7. [(S)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

8. [(S)-1-(6-етилпіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

40 9. [(S)-1-(6-метоксиметилпіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

10. {(S)-1-[6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-іл]етил}аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

11. {(S)-1-[6-(2-метоксиетокси)піридин-3-іл]етил}аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

45 12. [(S)-1-(2-етоксипіридин-4-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

13. ((S)-1-{6-[(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин-3-іл}етил)аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

14. ((S)-1-{6-[(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин-3-іл}етил)аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

50 15. ((S)-1-[1,3]діоксоло[4,5-b]піридин-6-іл-етил)аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

16. [(S)-1-(2,3-дигідро[1,4]діоксино[2,3-b]піридин-7-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

55 17. [(S)-1-(2-етоксипіримідин-5-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

18. [(S)-1-(6-хлорпіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

19. {(S)-1-[6-(оксетан-3-ілокси)піридин-3-іл]етил}аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

60 20. [(S)-1-(6-ціанометоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

21. [(R)-2-гідрокси-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
22. [(R)-2-гідрокси-1-(6-трифторметилпіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 5 23. [(R)-1-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
24. [(R)-2-гідрокси-1-(6-метоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 10 25. [(R)-2-гідрокси-1-(6-метилпіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
26. [(R)-2-гідрокси-1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
27. [(R)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 15 28. [(R)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
29. [(R)-2-гідрокси-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
30. [(R)-2-гідрокси-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 20 31. [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
32. [(R)-1-(6-(1,1-d₂)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 25 33. [(R)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
34. [(R)-1-(6-(1,1,2,2-d₅)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
35. [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 30 36. [(R)-1-(6-(1,1-d₂)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
37. [(R)-1-(6-(1,1-d₂)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 35 38. [(R)-1-(6-(1,1,2,2-d₅)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
39. [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
40. [(R)-1-(6-циклобутоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 40 41. [(R)-1-(6-циклобутоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
42. [(R)-1-(6-циклобутоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 45 43. ((R)-2-гідрокси-1-[6-[(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин-3-іл]етил)аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
44. (1S,2S)-N-[(1R)-2-гідрокси-1-[6-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл)окси-3-піридил]етил]-2-фенілциклопропанкарбоксаміду;
45. {(R)-2-гідрокси-1-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)піридин-3-іл]етил}аміду (1S,2S)-2-((Z)-1-метилпента-2,4-діеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 50 46. [(R)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)-2-метоксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
47. (1S,2S)-N-[(1R)-2-метокси-1-[6-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл)окси-3-піридил]етил]-2-фенілциклопропанкарбоксаміду;
- 55 48. (1S,2S)-N-[(1R)-2-метокси-1-[6-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл)окси-3-піридил]етил]-2-фенілциклопропанкарбоксаміду;
49. {(R)-2-метокси-1-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)піридин-3-іл]етил}аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
50. {(S)-1-[6-(оксетан-3-ілокси)піридин-3-іл]етил}аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 60

51. [(S)-1-(6-етансульфонілпіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

52. [(R)-1-(5-етоксипіридин-2-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

5 і фармацевтично прийнятні солі будь-якої з цих сполук.

E33. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-32 для застосування як лікарського засобу.

E34. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-32 для застосування в терапії.

E35. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-32 для застосування при лікуванні захворювання або розладу, вибраного з психозу; шизофренії; когнітивних розладів; когнітивного погіршення, пов'язаного з шизофренією; розладу дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD); розладів аутичного спектру; хвороби Альцгеймера (AD); легкого когнітивного погіршення (MCI); пов'язаного з віком погіршення пам'яті (AAMI); сенільної деменції; пов'язаної зі СНІДом деменції; хвороби Піка; пов'язаної із тільцями Леві деменції; пов'язаної із синдромом Дауна деменції; хвороби Гентінгтона; хвороби Паркінсона (PD); obsесивно-компульсивного розладу (OCD); травматичного пошкодження головного мозку; епілепсії; посттравматичного стресу; синдрому Верніке-Корсакова (WKS); посттравматичної амнезії; когнітивних дефіцитів, пов'язаних з депресією; діабету, контролю маси, запальних розладів, ослабленого ангіогенезу; бічного аміотрофічного склерозу і болю.

E36. Сполука за варіантом здійснення 35, де вищезгадане захворювання або розлад вибраний з шизофренії; AD; ADHD; розладів аутичного спектру; PD; бічного аміотрофічного склерозу; хвороби Гентінгтона; пов'язаної із тільцями Леві деменції і болю.

E37. Сполука за варіантом здійснення 36, де вищезгадане захворювання або розлад вибраний з шизофренії; AD; ADHD і розладів аутичного спектру.

E38. Сполука за варіантом здійснення 37, де вищезгадане захворювання або розлад вибраний з негативних і/або когнітивних симптомів шизофренії.

E39. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-32 для використання одночасно або послідовно з терапевтично ефективною кількістю сполуки, вибраної з переліку, що складається з інгібіторів ацетилхолінестерази; антагоністів глутаматного рецептора; інгібіторів транспорту дофаміну; інгібіторів транспорту норадреналіну; D2-антагоністів; часткових агоністів D2; PDE10-антагоністів; 5-HT2A-антагоністів; 5-HT6-антагоністів; KCNQ-антагоністів, літію; блокаторів натрієвого каналу і енхансерів передачі сигналу GABA, при лікуванні захворювання або розладу за будь-яким з варіантів здійснення 35-38.

E40. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з варіантів здійснення 1-32 і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або ексципієнтів.

E41. Композиція за варіантом здійснення 40, яка додатково містить другу сполуку, вибрану з переліку, що складається з інгібіторів ацетилхолінестерази; антагоністів глутаматного рецептора; інгібіторів транспорту дофаміну; інгібіторів транспорту норадреналіну; D2-антагоністів; часткових агоністів D2; PDE10-антагоністів; 5-HT2A-антагоністів; 5-HT6-антагоністів; KCNQ-антагоністів; літію; блокаторів натрієвого каналу і енхансерів передачі сигналу GABA.

E42. Композиція за варіантом здійснення 41, де вищезгаданою другою сполукою є інгібітор ацетилхолінестерази.

E43. Набір, що включає сполуку за будь-яким з варіантів здійснення 1-32 разом з другою сполукою, вибраною з переліку, що складається з інгібіторів ацетилхолінестерази; антагоністів глутаматного рецептора; інгібіторів транспорту дофаміну; інгібіторів транспорту норадреналіну; D2-антагоністів; часткових агоністів D2; PDE10-антагоністів; 5-HT2A-антагоністів; 5-HT6-антагоністів; KCNQ-антагоністів; літію; блокаторів натрієвого каналу і енхансерів передачі сигналу GABA.

E44. Набір за варіантом здійснення 43, де вищезгаданою другою сполукою є інгібітор ацетилхолінестерази.

E45. Спосіб лікування захворювання або розладу, вибраного з психозу; шизофренії; когнітивних розладів; когнітивного погіршення, пов'язаного з шизофренією; розладу дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD); розладів аутичного спектру; хвороби Альцгеймера (AD); легкого когнітивного погіршення (MCI); пов'язаного з віком погіршення пам'яті (AAMI); сенільної деменції; пов'язаної зі СНІДом деменції; хвороби Піка; пов'язаної із тільцями Леві деменції; пов'язаної із синдромом Дауна деменції; хвороби Гентінгтона; хвороби Паркінсона (PD); obsесивно-компульсивного розладу (OCD); травматичного пошкодження головного мозку; епілепсії; посттравматичного стресу; синдрому Верніке-Корсакова (WKS); посттравматичної амнезії; когнітивних дефіцитів, пов'язаних з депресією; діабету, контролю маси, запальних розладів, ослабленого ангіогенезу; бічного аміотрофічного склерозу і болю, де спосіб включає

введення терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з варіантів здійснення 1-32 пацієнтові, що потребує цього.

5 E46. Спосіб за варіантом здійснення 45, де вищезгадане захворювання або розлад вибраний з шизофренії; AD; ADHD; розладів аутичного спектру; PD; бічного аміотрофічного склерозу; хвороби Гентінгтона; пов'язаної із тільцями Леві деменції і болю.

E47. Спосіб за варіантом здійснення 46, де вищезгадане захворювання або розлад вибраний з шизофренії; AD; ADHD і розладів аутичного спектру.

E48. Спосіб за варіантом здійснення 47, де вищезгадане лікування включає лікування негативних і/або когнітивних симптомів шизофренії.

10 E49. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення 45-48, де вищезгадане лікування далі включає введення терапевтично ефективної кількості другої сполуки, вибраної з переліку, що складається з інгібіторів ацетилхолінестерази; антагоністів глутаматного рецептора; інгібіторів транспорту дофаміну; інгібіторів транспорту норадреналіну; D2-антагоністів; часткових агоністів D2; PDE10-антагоністів; 5-HT2A-антагоністів; 5-HT6-антагоністів; KCNQ-антагоністів; літію; 15 блокаторів натрієвого каналу і енхансерів передачі сигналу GABA.

E50. Спосіб за варіантом здійснення 49, де вищезгаданою другою сполукою є інгібітор ацетилхолінестерази.

20 E51. Застосування сполуки за будь-яким з варіантів здійснення 1-32 для виробництва лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, вибраного з психозу; шизофренії; когнітивних розладів; когнітивного погіршення, пов'язаного з шизофренією; розладу дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD); розладів аутичного спектру; хвороби Альцгеймера (AD); легкого когнітивного погіршення (MCI); пов'язаного з віком погіршення пам'яті (AAMI); сенільної деменції; пов'язаної зі СНІДом деменції; хвороби Піка; пов'язаної із тільцями Леві деменції; 25 пов'язаної із синдромом Дауна деменції; хвороби Гентінгтона; хвороби Паркінсона (PD); обсессивно-компульсивного розладу (OCD); травматичного пошкодження головного мозку; епілепсії; посттравматичного стресу; синдрому Верніке-Корсакова (WKS); посттравматичної амнезії; когнітивних дефіцитів, пов'язаних з депресією; діабету, контролю маси, запальних розладів, ослабленого ангіогенезу; бічного аміотрофічного склерозу і болю.

30 E52. Застосування за варіантом здійснення 51, де вищезгадане захворювання або розлад вибраний з шизофренії; AD; ADHD; розладів аутичного спектру; PD; бічного аміотрофічного склерозу; хвороби Гентінгтона; пов'язаної із тільцями Леві деменції і болю.

E53. Застосування за варіантом здійснення 52, де вищезгадане захворювання або розлад вибраний з шизофренії; AD; ADHD і розладів аутичного спектру.

35 E54. Застосування за варіантом здійснення 53, де вищезгадане захворювання є позитивними, негативними і/або когнітивними симптомами шизофренії.

40 E55. Застосування за будь-яким з варіантів здійснення 51-54, де вищезгадане виробництво далі включає використання другої сполуки, вибраної з переліку, що складається з інгібіторів ацетилхолінестерази; антагоністів глутаматного рецептора; інгібіторів транспорту дофаміну; інгібіторів транспорту норадреналіну; D2-антагоністів; часткових агоністів D2; PDE10-антагоністів; 5-HT2A-антагоністів; 5-HT6-антагоністів; KCNQ-антагоністів; літію; блокаторів натрієвого каналу і енхансерів передачі сигналу GABA.

E56. Застосування за варіантом здійснення 55, де вищезгаданою другою сполукою є інгібітор ацетилхолінестерази.

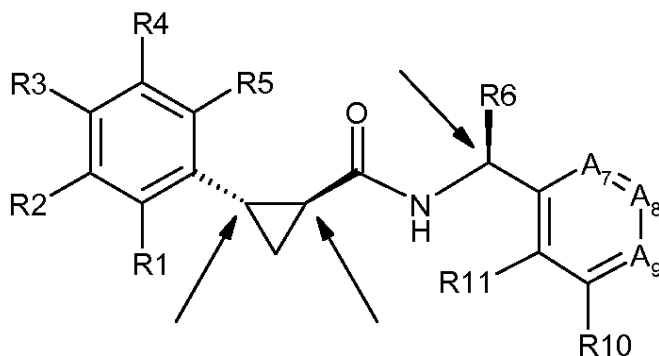
45 Сполуки за цим винаходом можуть існувати в несольватованій, а також сольватованій формах, в яких молекули розчинника вибирають з фармацевтично прийнятних розчинників, таких як вода, етанол і тому подібне. Взагалі, такі сольватовані форми вважають за еквівалентні несольватованим формам для цілей цього винаходу.

50 У цей винахід включені також мічені ізотопом сполуки, які ідентичні сполукам, що заявляються за формулою [I], де один або більше атомів представлені атомом того ж самого елемента, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі (наприклад, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}F і тому подібне). Конкретну вказівку роблять щодо ^2H -заміщених сполук, тобто сполук, де один або більше атомів водню представлені дейтерієм. У одному варіанті здійснення даного винаходу, один або більше з атомів водню сполуки формули [I] представлені дейтерієм. Визнають, що в найбільшій 55 кількості синтетичних сполук елементи присутні у природному відносному співвідношенні їх ізотопів і в результаті мають невід'ємне включення дейтерію. Проте, природна ізотопна поширеність ізотопів водню, таких як дейтерій, є неістотною (близько 0,015%) відносно ступеня стабільного ізотопного заміщення сполук, вказаних в даному контексті. Таким чином, як використовується в даному контексті, позначення атома як дейтерій у відповідному положенні 60 вказує, що відносний вміст дейтерію є значно більшим, ніж природна поширеність дейтерію.

Мається на увазі, що будь-який атом, не позначений як конкретний ізотоп, є будь-яким стабільним ізотопом цього атома, як повинно бути очевидно кваліфікованому фахівцеві в даній галузі.

У одному варіанті здійснення, позначення відповідного положення як "D" в сполуці означає мінімальне включення дейтерію, яке є більшим, ніж приблизно 60% в цьому положенні, наприклад більше, ніж приблизно 70% в цьому положенні, наприклад більше, ніж приблизно 80% в цьому положенні, наприклад більше, ніж приблизно 85% в цьому положенні. У подальшому варіанті здійснення, позначення положення як "D" в сполуці означає мінімальне включення дейтерію, яке є більшим, ніж приблизно 90% в цьому положенні, наприклад більше, ніж приблизно 95% в цьому положенні, наприклад більше, ніж приблизно 97% в цьому положенні, наприклад більше, ніж приблизно 99% в цьому положенні.

Сполуки за цим винаходом мають три асиметричні центри з фіксованою стереохімією, як вказано стрілками нижче:



Сполуки за цим винаходом можуть бути одержані з двох хіральних проміжних продуктів з одним і двома асиметричними центрами, відповідно, як проілюстровано за допомогою нижченаведених прикладів.

У даному контексті мається на увазі, що, коли енантімерна форма проміжного продукту точно визначена, тоді проміжний продукт знаходиться в енантімерному надлишку, наприклад, по суті в чистій, моноенантімерній формі. Відповідно, одержані в результаті сполуки за цим винаходом мають діастереомерний надлишок принаймні 80%. Один варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки за цим винаходом, що має діастереомерний надлишок принаймні 80%, наприклад принаймні 85%, наприклад принаймні 90%, переважно принаймні 95% або принаймні 97%, відносно трьох асиметричних центрів, вказаних вище.

Залежно від індивідуальних замісників R1-R14, сполуки за цим винаходом, крім того, можуть мати один або більше додаткових асиметричних центрів. Мається на увазі, що будь-які оптичні ізомери (тобто енантіомери або діастереомери) у формі розділених, чистих або частково очищених оптичних ізомерів і будь-які їх суміші, включаючи рацемічні суміші, тобто суміш стереомерів, які виникають, внаслідок асиметричних центрів в будь-якому із замісників R1-R14, включені в обсяг цього винаходу.

Рацемічні форми можуть бути піддані розділенню на оптичні антиподи за відомими методами, наприклад, шляхом розділення їх діастереомерних солей за допомогою оптично активної кислоти і вивільнення оптично активного аміну шляхом обробки основою. Інший метод розділення рацематів на оптичні антиподи базується на хроматографії з використанням оптично активної матриці. Сполуки за цим винаходом також можуть бути розділені за допомогою утворення діастереомерних похідних. Можуть бути використані додаткові методи розділення оптичних ізомерів, відомі кваліфікованому фахівцеві в даній галузі. Такі методи включають методи, обговорені J. Jaques, A. Collet та S. Wilen в керівництві "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981). Оптично активні сполуки також можуть бути одержані з оптично активних початкових речовин.

Крім того, коли в молекулі є подвійний зв'язок або повністю або частково насичена кільцева система, тоді можуть утворюватися геометричні ізомери. Мається на увазі, що будь-які геометричні ізомери, як розділені, чисті або частково очищені геометричні ізомери, або їх суміші включені в обсяг цього винаходу. Також, молекули, що мають зв'язок з обмеженим обертанням, можуть утворювати геометричні ізомери. Також мається на увазі, що вони включені в обсяг цього винаходу.

Крім того, деякі із сполук за цим винаходом можуть знаходитися в різних таутомерних формах, і мається на увазі, що будь-які таутомерні форми, які ці сполуки здатні утворювати,

включені в обсяг цього винаходу.

Сполуки за цим винаходом можуть бути введені індивідуально у вигляді чистої сполуки або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами, у вигляді одиночної або множинних доз. Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть бути одержані з

фармацевтично прийнятними носіями або розчинниками, а також будь-якими іншими відомими ад'ювантами і ексципієнтами, відповідно до звичайних способів, таких як ті способи, що розкриті в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19-е видання, під ред. Gannaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1985.

Фармацевтичні композиції можуть бути специфічно виготовлені для введення будь-яким відповідним шляхом, таким як пероральний, ректальний, назальний, пульмонарний, місцевий (включаючи букальний і сублінгвальний), трансдермальний, інтрацистернальний, інтраперитонеальний, вагінальний і парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, інтратекальний, внутрішньовенний і інтрадермальний) шлях, причому переважним є пероральний шлях. Повинно бути зрозумілим, що переважний шлях залежить від загального стану і віку суб'єкта, що піддається лікуванню, природи стану, що піддається лікуванню, і вибраного активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції для перорального введення включають тверді лікарські форми, такі як капсули, пігулки, драже, пілюлі, коржики, порошки і гранули. Коли це є необхідним, вони можуть бути проготовані з нанесеними покриттями.

Рідкі дозовані форми для перорального введення включають розчини, емульсії, суспензії, сиропи і еліксири.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають стерильні водні і неводні ін'єкційні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, а також стерильні порошки, що реконструюються в стерильні ін'єкційні розчини або дисперсії перед використанням.

Інші, відповідні для введення форми включають супозиторії, спреї, мазі, креми, гелі, дозовані форми для інгаляції, шкірні пластири, імплантати тощо.

У одному варіанті здійснення, сполуку за цим винаходом вводять в кількості від приблизно 0,001 мг/кг маси тіла до приблизно 100 мг/кг маси тіла на добу. Зокрема, добові дози можуть бути в діапазоні від 0,01 мг/кг маси тіла до приблизно 50 мг/кг маси тіла на добу. Точні дозування залежать від частоти і способу введення, статі, віку, маси і загального стану суб'єкта, що піддається лікуванню, природи і тяжкості стану, що піддається лікуванню, будь-яких супутніх захворювань, що піддаються лікуванню, бажаного ефекту лікування і інших чинників, відомих кваліфікованому фахівцеві в даній галузі.

Типове пероральне дозування для дорослих повинне знаходитися в діапазоні 0,1-1000 мг/добу сполуки за цим винаходом, наприклад 1-500 мг/добу, наприклад 1-100 мг/добу або 1-50 мг/добу.

Відповідним чином, сполуки цього винаходу вводять в одиничній лікарській формі, що містить вищезгадані сполуки в кількості приблизно 0,1-500 мг, наприклад 10 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг або 250 мг сполуки за цим винаходом.

Для парентерального введення можуть бути використані розчини сполуки цього винаходу в стерильному водному розчині, водному пропіленгліколі, водному вітаміні Е або кунжутній або арахісовій олії. Такі водні розчини мають бути відповідним чином забуферені, якщо це необхідно, і рідкий розчинник спочатку роблять ізотонічним за допомогою достатньої кількості солі або глюкози. Водні розчини є особливо відповідними для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного і інтраперитонеального введення. Використовувані стерильні водні середовища, усі, є легко доступними, за допомогою стандартних способів, відомих кваліфікованому фахівцеві в даній галузі.

Відповідні фармацевтичні носії включають інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильний водний розчин і різні органічні розчинники. Прикладами твердих носіїв є лактоза, каолін, сахароза, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, аравійська камедь, стеарат магнію, стеаринова кислота і нижчі алкілові етери целюлози. Прикладами рідких носіїв є сироп, арахісова олія, оливкова олія, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміни жирних кислот, поліоксіетилен і вода. Фармацевтичні композиції, що одержуються шляхом комбінування сполуки цього винаходу і фармацевтично прийнятних носіїв, потім без зусиль вводять за допомогою різноманітних лікарських форм, відповідних до розкритих шляхів введення.

Склади за цим винаходом, відповідні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули або пігулки, кожна з яких містить зумовлену кількість активного інгредієнта, і які можуть включати відповідний ексципієнт. Крім того, перорально доступні готові склади можуть бути у вигляді порошку або гранул, розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або у вигляді емульсії "масло-в-воді" або "вода-в-маслі".

Якщо використовують твердий носій для перорального введення, препаратом може бути пігулка, наприклад, поміщена в тверду желатинову капсулу, у формі порошку або пілюлі або у формі пастилки або коржика. Кількість твердого носія може змінюватися, проте, зазвичай повинна складати від приблизно 25 мг до приблизно 1 г. Якщо використовують рідкий носій, то препарат може бути у вигляді сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули або стерильної рідини для ін'єкцій, такою як водна або неводна рідка суспензія або розчин.

Пігулки можуть бути приготовані шляхом змішування активного інгредієнта із звичайними ад'ювантами і/або розріджувачами з подальшим пресуванням суміші в звичайній таблетувальній машині. Приклади ад'ювантів або розріджувачів включають: кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, камедь і тому подібне. Можуть бути використані будь-які інші ад'юванти або добавки, зазвичай вживані для таких цілей, таким як барвники, ароматизатори, консерванти і тому подібне, за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Всі посилання, включаючи публікації, патентні заявки і патенти, процитовані в цьому описі, включені в цей опис шляхом посилання в повному їх обсязі і в тому ступені, мовби для кожного посилання було вказано окремо і конкретно, що воно включено шляхом посилання і наведено в його повному обсязі в цьому описі (до максимального ступеня, що допускається законом), незалежно від будь-якого окремо наданого включення конкретних документів, зробленого будь-де в цьому описі винаходу.

Застосування форм однини і множини (застосування термінів з артиклями "a", "an" і "the") і подібних референтів в контексті опису цього винаходу слід тлумачити як такі, що охоплюють як форму однини, так і форму множини, якщо в цьому описі нема інших вказівок або якщо контекст явно не суперечить цьому. Наприклад, вираз "сполука" слід розуміти як вказівку на різноманітні сполуки цього винаходу або на конкретний описаний аспект, якщо нема інших вказівок.

В цьому описі винаходу опис будь-якого аспекту або аспекту цього винаходу, зроблений із застосуванням термінів, таких як "що містить", "що має", "що включає" або "що охоплює" щодо елемента або елементів, призначений для підтвердження аналогічного аспекту або аспекту цього винаходу, зробленого із застосуванням термінів "що складається з", "що в основному складається з" або "що по суті є" щодо даного конкретного елемента або елементів, якщо інше не вказано в даному описі або безсумнівно суперечить контексту (наприклад, композицію, описану в даному винаході, як таку, що містить конкретний елемент, слід розуміти також як опис композиції, що складається з даного елемента, якщо інше не вказано в даному описі або безсумнівно суперечить контексту).

Повинно бути зрозумілим, що різні аспекти, втілення, варіанти здійснення і ознаки даного винаходу, згадані в даному описі винаходу, можуть бути заявлені окремо або в будь-якій комбінації.

Сполуки формули [I] можуть бути одержані за нижчеописаними способами одночасно з допомогою способів синтезу, відомих в галузі органічної хімії, або модифікацій таких способів, які добре відомі кваліфікованому фахівцеві в даній галузі. Початкові речовини, використовувані тут, є комерційно доступними або можуть бути одержані за рутинними способами, відомими в даній галузі, такими як ті способи, що описані в стандартних довідниках, таких як "Compendium of Organic Synthetic Methods", томи I-XII (опублікований Wiley-Interscience). Переважні способи включають, але не вичерпним чином, способи, описані нижче.

На схемах представлені способи, придатні для синтезу сполук за цим винаходом. Вони жодним чином не обмежують обсяг цього винаходу.

Способи одержання сполук цього винаходу

Сполуки цього винаходу формули [I] можуть бути одержані з проміжних продуктів III і II, як представлено на схемі 1.

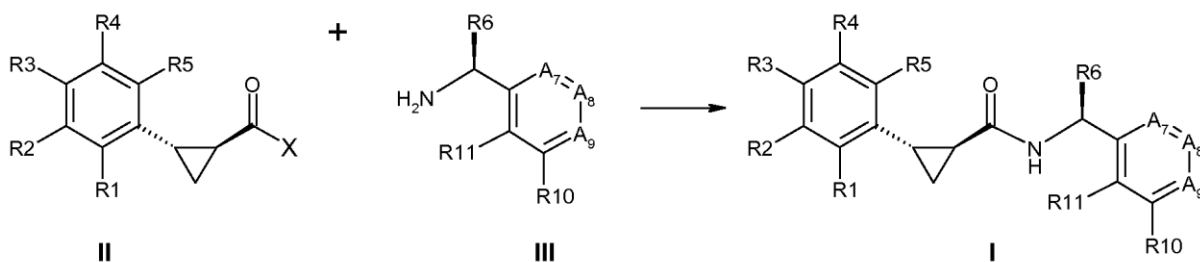


Схема 1

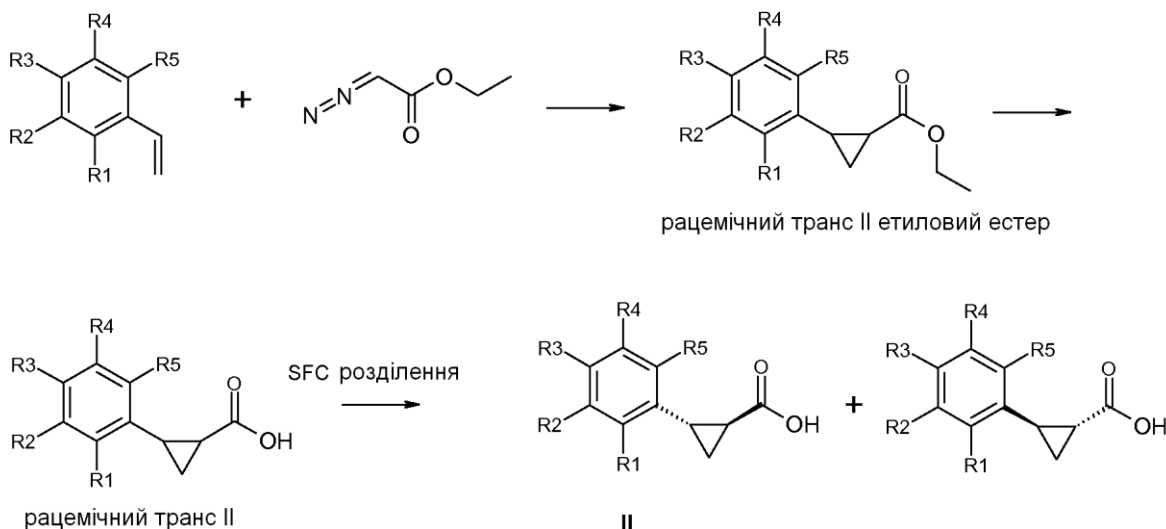
Якщо хавляє собою гідроксил, то карбонова кислота II і амін III можуть бути сконденсовані з утворенням аміду I, використовуючи стандартну хімію зв'язування пептидів, наприклад, як описано в керівництві "Synthetic Peptides A user's Guide" (підготовлено до друку A. Grant, W.H. Freeman та ін. (1992) ISBN 0-7167-7009-1) або як описано в керівництві Houben-Weyl, том E22a, "Synthesis of peptides (George Thiemes Verlag, Stuttgart (2003), четверте видання). Одним прикладом утворення цього аміду є використання реагенту зв'язування HATU (О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат). Типово, один еквівалент сполуки II вводять у взаємодію з одним еквівалентом HATU у присутності двох еквівалентів третинного аміну, наприклад, триетиламіну, у відповідному розчиннику, наприклад, в ДМФА. Через короткий період часу (наприклад, п'ять хвилин) цю суміш вводять у взаємодію з одним еквівалентом сполуки III, одержуючи сполуку I. В іншому прикладі одержання цього аміду використовують 1-гідроксибензотриазол разом з розчинним у воді карбодіімідом EDC (номер за каталогом (CAS) 25952-53-8) і триетиламіном у відповідному розчиннику, наприклад, ТГФ. Ці реакції зазвичай здійснюють при кімнатній температурі або при температурі від 0°C до 50°C.

Якщо хавляє собою хлорид (наприклад, одержуваний з карбонової кислоти II, X=OH, використовуючи тіонілхлорид), то сполуку III можна піддати взаємодії із сполукою II з утворенням сполуки I у присутності третинного аміну у відповідному розчиннику. Альтернативно, хлорангідрид карбонової кислоти (II, X=Cl) може бути введений у взаємодію з N-гідрокси-сукцинімідом, одержуючи естер HOSU, який може бути виділений і потім введений у взаємодію із сполукою III з одержанням сполуки I.

Способи одержання проміжних продуктів цього винаходу.

Проміжні продукти цього винаходу формули II є або комерційно доступними, або можуть бути одержані, як представлено на схемі 2.

Схема 2. Одержання (1S,2S)-енантіомера формули II

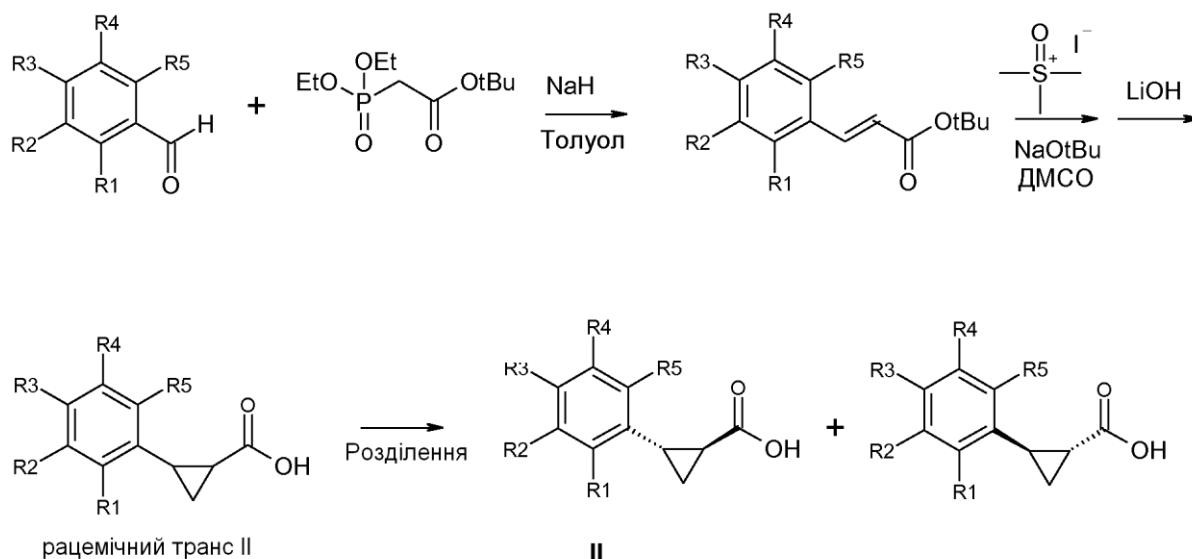


Етилдіазоацетат може бути введений у взаємодію із стирилом, згідно схемі II, одержуючи рацемічний транс-II етиловий естер. Цей естер потім може бути гідролізований до рацемічного

транс-II, який потім може бути розділений на два енантіомери, використовуючи SFC. Альтернативно, рацемічний транс-II може бути розділений на два енантіомери за допомогою відомих способів, як описано в керівництві "Enantiomers, Racemates and Resolutions" (J. Jaques та ін., John Wiley and Sons, Нью-Йорк (1981)).

- 5 Інше одержання сполук формули II представлено на схемі 3. Цей спосіб детально описаний в міжнародній заявці WO-2012/037258.

Схема 3. Одержання (1S,2S)-енантіомера формули II

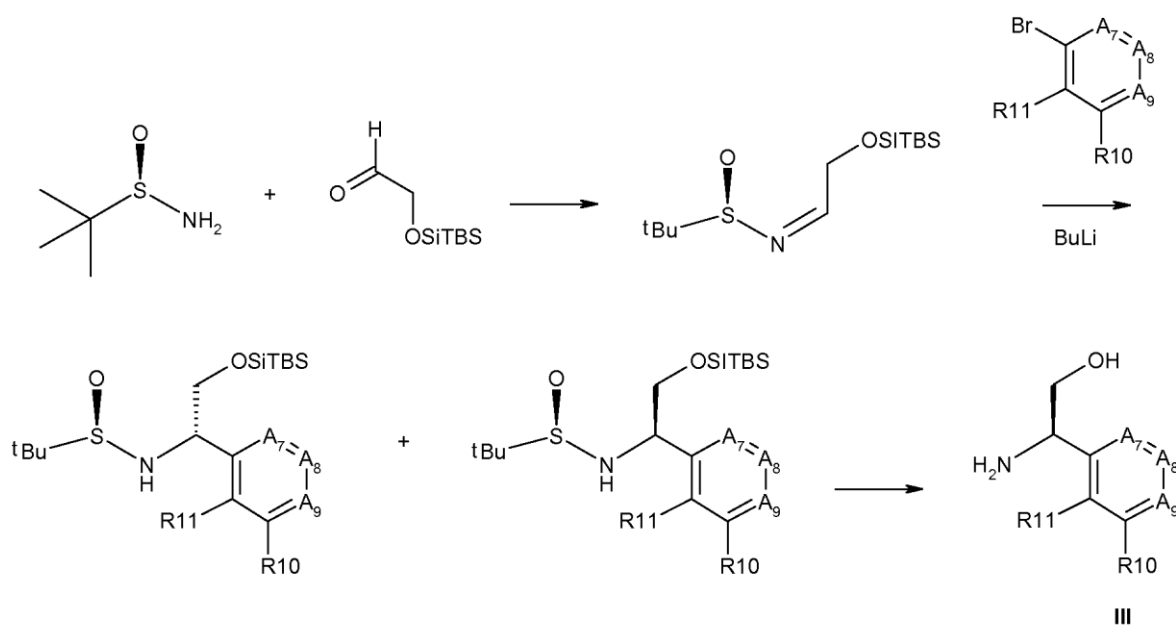


- 10 Бензальдегід, представлений на схемі 3, може бути введений у взаємодію з аніоном трет-бутилового естеру (діетоксифосфорил)оцтової кислоти, одержуючи, як показано, ненасичений естер. Циклопропанування з подальшим гідролізом потім приводить до рацемічного транс-II, який може бути розділений, як описано вище.

- 15 Проміжні продукти цього винаходу формули III є або комерційно доступними, або можуть бути одержані, як представлено на схемі 4, в якій R₆ являє собою CH₂OH.

Схема 4. Одержання хіральних амінів формули III з R₆ = CH₂OH

Цей спосіб описаний Barrow J.C. та ін., Tetrahedron Letters (2001) 2051.



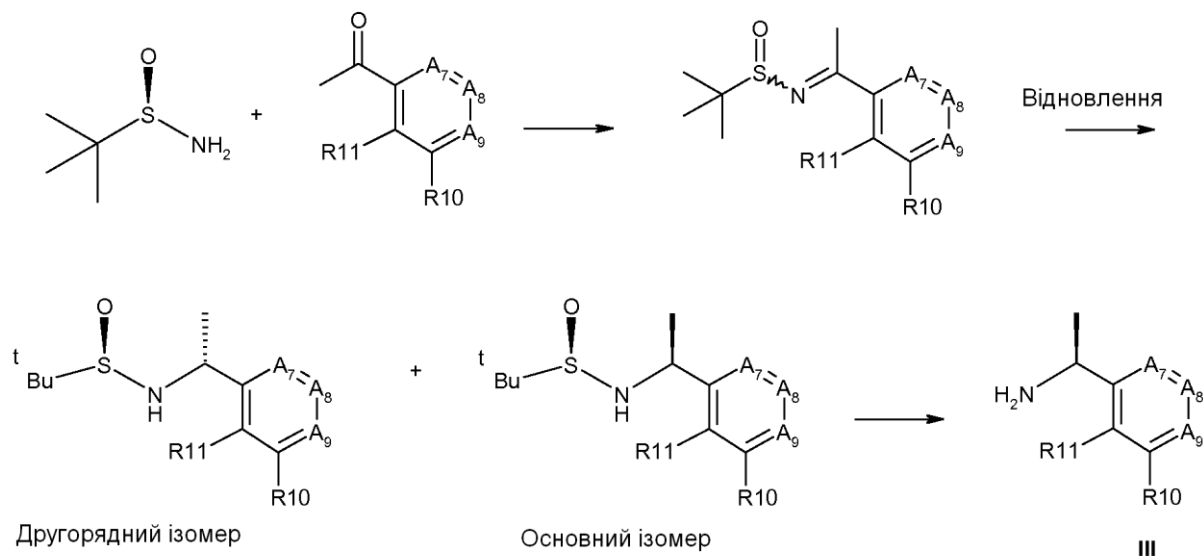
- 20 (R)-(+)-2-Метил-2-пропансульфінамід може бути введений у взаємодію з (трет-бутилдиметилсилілокси)ацетальдегідом, як описано в літературі (Barrow J.C. та ін., Tetrahedron Letters (2001) 2051), одержуючи сульфінімін, представлений на схемі 4.

1,2-Приєднання металоорганічного реагенту (наприклад, реактиву Грин'єра або ариллітієвого реагенту (представленого на схемі 4)) до цих сульфінілімінів потім приводить до двох діастереомерних захищених аміноспиртів, представлених на схемі 4. Ці ізомери можуть бути розділені, наприклад, за допомогою хроматографії на силікагелі, а захисні групи потім видаляють за кислотних умов.

Інший спосіб з використанням енантімерно-чистого трет-бутансульфінаміду представлений на схемі 5 (Robak M., Herbage M., Ellman, Chem. Rev., 2010, 110, 3600-3740, і цитовані там посилання). Для простоти спосіб проілюстрований тільки для $R_6 = \text{CH}_3$, проте цей спосіб не обмежується випадком $R_6 = \text{CH}_3$.

Схема 5. Одержання хіральних амінів формули III з $R_6 = \text{CH}_3$.

Цей спосіб описаний у Robak M., Herbage M., Ellman, Chem. Rev., 2010, 110, 3600-3740 (і у цитованих там посиланнях).



(R)-(+)-2-Метил-2-пропансульфінамід може бути введений у взаємодію з відповідним кетоном і етоксидом титан-(IV) у відповідному розчиннику, наприклад, ТГФ, в умовах нагрівання, одержуючи сульфінілімін, представлений на схемі 5. Цей імін може бути відновлений з деякою селективністю, використовуючи відновник (наприклад, L-селектрид), у відповідному розчиннику (наприклад, ТГФ), при відповідній температурі (наприклад, -70°C), з одержанням основного ізомеру і другорядного ізомеру, представлених на схемі 5. Основний ізомер може бути виділений, наприклад, за допомогою хроматографії на силікагелі, а потім допоміжна хіральна речовина може бути видалена за допомогою кислоти (наприклад, водний розчин HCl для одержання сполуки III).

Приклади

Цей винахід буде проілюстрований наступними необмежувальними прикладами.

Абревіатури

AsOH = оцтова кислота. α_D = питоме обертання. Aq = водний. BBr₃ = трибромід бору (використовуваний у вигляді розчину в дихлорметані (DCM); Aldrich 17,893-4). Boc₂O = Boc ангідрид/ди-трет-бутилдикарбонат (наприклад, Aldrich 19,913-3). Brine = водний насичений розчин хлориду натрію. CDCl₃ = дейтерований хлороформ (наприклад, Aldrich 225789). Celite = целіт (допоміжна фільтрувальна речовина). CH₃I = метилйодид/йодметан (наприклад, Aldrich 28,956-6). Cs₂CO₃ = карбонат цезію (Aldrich 441902). DCM = ДХМ = дихлорметан. DMF = ДМФА = диметилформамід, DMSO = ДМСО = диметилсульфоксид. d₆-DMSO = d₆-ДМСО = дейтерований диметилсульфоксид (наприклад, Aldrich 296147). ELSD = детектування за допомогою випарного світлорозсіювання. Et₃N = триетиламін. EtOAc = етилацетат. 99% EtOH = абсолютний етанол. Et₂O = діетиловий етер. h = години. HATU = O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній-гексафторфосфат. HBTU = 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронійгексафторфосфат. i = ізо. K₂CO₃ = карбонат калію (наприклад, Aldrich 20,961-9). LDA = діізопропіламід літію (використовуваний у вигляді розчину в суміші ТГФ/гептан/етилбензол; Fluka 62491). LC/MS = вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) /мас-спектрометр. LAlH = алюмогідрид літію (використовуваний у вигляді 1 М розчину в ТГФ;

Aldrich 21,277-6). MeOH = метанол. min = хвилини. NaCNBH₃ = ціаноборогідрид натрію (Aldrich 15,615-9). NaNH = гідрид натрію (використовуваний у вигляді 60%-вої дисперсії; Aldrich 45,291-2). NaOH = водний розчин гідроксиду натрію. Pd/C = паладій на вугіллі (наприклад, Aldrich 20,569-9). PTSA = гідрат паратолуолсульфоїкислоти (наприклад, Aldrich 40,288-5). rt = кімнатна температура. t_R = час утримування. sat. NaHCO₃ = насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. sat. NH₄Cl = насичений водний розчин хлориду амонію. SFC = надкритична флеш-хроматографія. TFA = ТФОК = трифтороцтова кислота. THF = ТГФ = тетрагідрофуран (висушений над молекулярними ситами 4Å). TLC = ТШХ = тонкошарова хроматографія.

Хімічні назви одержували, використовуючи програмне забезпечення MDL ISIS/DRAW 2,5 від MDL інформаційних систем.

Спектроскопічні способи

Метод А

LC-MS здійснювали з використанням устаткування Sciex API150EX, забезпеченого APPI-джерелом, працюючим у режимі утворення позитивних іонів. Устаткування для здійснення ВЕРХ складалося з Shimadzu LC10-Advr LC - насосів, SPD-M20A PDA-детектора (що працює при довжині хвилі 254 нм) і системного контролера SCL-10A. Як автоматичний пробовідбірник застосовувався Gilson 215, як термостат колонки застосовувався Jones Chromatography 7990R і як ELS-детектор застосовувався Sedere Sedex 85.

LC-умови: колонка Waters Symmetry C-18, 3,5 мкм; 4,6x30 мм, що працює при температурі 60°C із витратою потоку 3,0 мл/хв. при бінарному градієнті, що складається з води + 0,05% TFA (А) і метанол + 0,05% TFA (В).

Градієнт:

0,01 хв.	17% В
0,27 хв.	28% В
0,53 хв.	39% В
0,80 хв.	50% В
1,07 хв.	59% В
1,34 хв.	68% В
1,60 хв.	78% В
1,87 хв.	86% В
2,14 хв.	93% В
2,38 хв.	100% В
2,40 хв.	17% В
2,80 хв.	17% В

Загальний час аналізу: 2,8 хвилин.

Час утримування (t_R) виражали в хвилинах, базуючись на УФ-реєстрації при довжині хвилі 254 нм.

Метод В

LC-MS здійснювали з використанням устаткування Waters Acquity UPLC-MS, що складається з Waters Acquity, що включає пристрій керування колонкою, пристрій керування бінарним розчинником, систематизатор зразків, PDA-детектор (що працює при довжині хвилі 254 нм), ELS-детектор і SQD-MS, забезпечений APPI-джерелом, що працює у режимі утворення позитивних іонів.

LC-умови: колонка Acquity UPLC BEH C-18, 1,7 мкм; 2,1x50 мм, що працює при температурі 60°C із витратою потоку 1,2 мл/хв. при бінарному градієнті, що складається з води +0,05% трифтороцтової кислоти (А) і ацетонітрилу +5% води +0,035% трифтороцтової кислоти (В).

Градієнт:

0,00 хв.	10% В
1,00 хв.	100% В
1,01 хв.	10% В
1,15 хв.	10% В

Загальний час аналізу: 1,2 хв.

Час утримування (t_R) виражали в хвилинах, базуючись на УФ-реєстрації при довжині хвилі 254 нм.

Метод С

Препаративну надкритичну флеш-хроматографію (SFC) здійснювали на устаткуванні Berger Multigram II, що працює із витратою потоку 50 мл/хв., при температурі 35°C і протитиску, що дорівнює 100 бар, використовуючи множинні впорскування. Колонка була колонкою ChiralpakAD, 5 мкм, розміром 250x21 мм. Як елюент використовувався CO₂ (70%) і етанол (30%).

Метод D

Препаративну надкритичну флеш-хроматографію (SFC) здійснювали на устаткуванні Thar SFC-80, що працює із витратою потоку 60 г/хв., при температурі 35°C і протитиску, що дорівнює 140 бар, використовуючи множинні впорскування. Колонка була колонкою ChiralPakAD-H (розміром 250x30 мм). Як елюент використовувався CO₂ (88%) і етанол (12%).

Метод E

Препаративну надкритичну флеш-хроматографію (SFC) здійснювали на устаткуванні Thar SFC-200, що працює із витратою потоку 100 г/хв., при температурі 35°C і протитиску, що дорівнює 140 бар, використовуючи множинні впорскування. Колонка була колонкою ChiralPakAD-H (розміром 250x30 мм). Як елюент використовувався CO₂ (90%) і етанол (10%).

Метод F

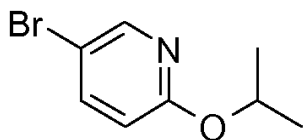
Енантіомерний надлишок (ee) визначали з використанням системи Aurora Fusion A5 SFC, що працює із витратою потоку 3 мл/хв., при температурі 40°C і протитиску, що дорівнює 100 бар. Колонка була колонкою Chiralpak AD (розміром 150x4,6 мм). Як елюент використовувався CO₂ (70%) і етанол +0,1% діетиламіну (30%).

Спектри ¹H-ЯМР реєстрували при 500,13 МГц на приладі Bruker Avance DRX-500 при T=303,3°K або при 600 МГц на приладі Bruker Avance AV-III-600. Значення хімічних зсувів виражали в м.д. (ppm) відносно тетраметилсилану, якщо інше не вказано. Для різноманітних сигналів ЯМР використовували наступні аббревіатури або їх комбінації: с=синглет, д=дублет, м=мультиплет і уш.=уширений.

Одержання проміжних продуктів

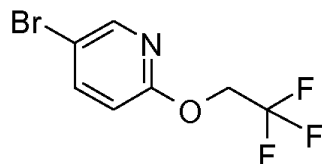
Одержання бромпіридинів

IM1: 5-Бром-2-ізопропоксипіридин



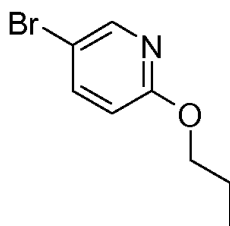
До ізопропілового спирту (150 мл) додають 60%-ву суспензію NaN в оливі (1,5:1, гідрид натрію:мінеральна олива, 5,20 г) у вигляді двох порцій при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішують при температурі 60°C протягом 30 хвилин. Двома порціями додають 5-бром-2-хлорпіридин (10,00 г, 51,96 ммоль) і суміш перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 4 годин і потім при температурі 80°C протягом ночі. Розчин концентрують у вакуумі. Додають воду (50 мл) і EtOAc (50 мл) і шари розділяють. Водний шар екстрагують за допомогою EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують і розчинник видаляють у вакуумі. Сирий продукт піддають флеш-хроматографії (діоксид кремнію, 0-50% EtOAc в гептанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої оливи (8,74 г, вихід: 78%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,17 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,23 (м, 1H), 1,33 (с, 6H).

IM2: 5-Бром-2-(2,2,2-трифторетокси)піридин



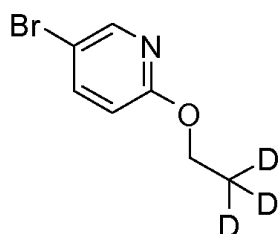
Синтезують аналогічно синтезу IM1, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини (2,78 г, вихід: 54%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

IM3: 5-Бром-2-пропоксипіридин



- 5 трет-Бутоксид калію (1,85 г, 16,5 ммоль) додають до суміші 5-бром-2-хлорпіридину (2,89 г, 15,0 ммоль) і 1-пропанолу (1,230 мл, 16,5 ммоль) в ТГФ (15 мл). Реакційну суміш нагрівають при температурі 120°C протягом 30 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Суміш виливають у суміш води (50 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$ і випаровують до сухого стану. За допомогою флеш-хроматографії (діоксид кремнію, 0-20% EtOAc в гептанах) одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді оливи жовтого кольору (3,13 г, вихід: 97%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

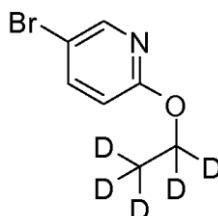
IM4: 5-Бром-2-(2,2,2- d_3)етоксипіридин



10

Синтезують аналогічно синтезу IM3, використовуючи комерційно доступний 2,2,2- d_3 -етанол (Sigma-Aldrich, номер за каталогом 329347), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної оливи (2,53 г, вихід: 82%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

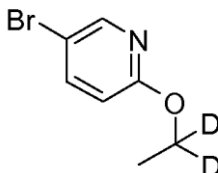
IM5: 5-Бром-2-(1,1,2,2,2- d_5)етоксипіридин



15

Синтезують аналогічно синтезу IM3, використовуючи комерційно доступний 1,1,2,2,2- d_5 -етанол (Sigma-Aldrich, номер за каталогом 489336), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної оливи (1,16 г, вихід: 87%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

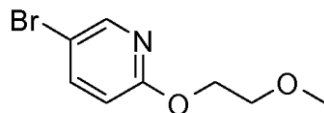
IM6: 5-Бром-2-(1,1- d_2)етоксипіридин



20

Синтезують аналогічно синтезу IM3, використовуючи комерційно доступний 1,1- d_2 -етанол (Sigma-Aldrich, номер за каталогом 347434), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної оливи (2,61 г, вихід: 85%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

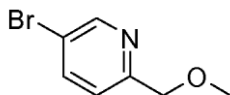
IM7: 5-Бром-2-(2-метоксіетокси)піридин



25

2-Метоксіетанол (5,12 мл, 65,0 ммоль) розчиняють в 1,4-діоксані (125 мл). У атмосфері азоту додають трет-бутоксид калію (7,00 г, 62,4 ммоль). Суміш перемішують протягом 10 хвилин. Додають 5-бром-2-хлорпіридин (10,0 г, 52,0 ммоль) і одержану суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш виливають в насичений сольовий розчин і екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином, сушать над MgSO₄ і випаровують до сухого стану. Очищають за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гептани/EtOAc=4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної оливи (8,74 г, вихід: 73%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

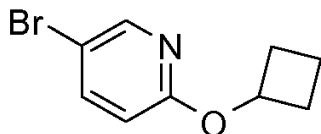
IM8: 5-Бром-2-метоксиметилпіридин



До розчину 5-бромпіридин-2-карбальдегіду (5,00 г, 26,9 ммоль), розчиненому в суміші етанолу (75 мл) і ТГФ (25 мл), невеликими порціями додають борогідрид натрію (0,407 г, 10,8 ммоль). Через 45 хвилин додають 0,5 мл води і суміш випаровують до сухого стану. Маслянистий залишок піддають флеш-хроматографії (силікагель, EtOAc/EtOH/Et₃N=90:5:5), одержуючи (5-бромпіридин-2-іл)метанол (4,81 г, вихід: 86%) у вигляді оливи блідо-жовтого кольору.

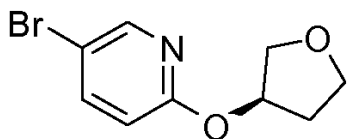
Розчин цього (5-бромпіридин-2-іл)метанолу (4,80 г, 23,0 ммоль) в ДМФА (25 мл) краплями протягом 5 хвилин додають до суспензії гідриду натрію (1,10 г, 27,6 ммоль) в ДМФА (50 мл) при температурі 0°C у атмосфері азоту. Суміш перемішують протягом 15 хвилин перед додаванням краплями розчину метил-йодиду (1,57 мл, 25,3 ммоль) в ДМФА (25 мл). Суміші дозволяють досягати кімнатної температури і потім перемішують протягом ночі. Суміш виливають в насичений сольовий розчин і екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари ретельно промивають насиченим сольовим розчином, сушать над MgSO₄ і випаровують до сухого стану, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді оливи жовтого кольору (4,77 г, вихід: 98%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

IM9: 5-Бром-2-циклобутоксипіридин



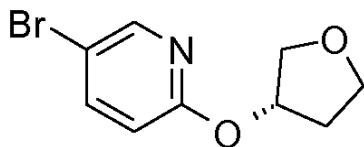
Синтезують аналогічно синтезу IM3, використовуючи комерційно доступний циклобутанол, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої оливи (2,72 г, вихід: 80%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

IM10: 5-Бром-2-[(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин

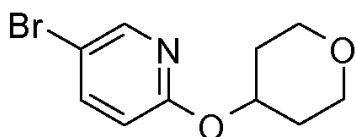


До розчину 5-бром-2-хлорпіридину (10 г, 52,1 ммоль) в 100 мл ДМФА додають комерційно доступний (R)-(-)-3-гідрокситетрагідрофуран (6,87 г, 78,1 ммоль) і Cs₂CO₃ (33,85 г, 0,104 моль), одержану суміш нагрівають при температурі 90°C протягом 36 годин. Розчинник концентрують і залишок екстрагують за допомогою EtOAc (500 мл), промивають водою (200 мл). Органічний шар сушать над Na₂SO₄, концентрують і очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc=100:1), одержуючи 5-бром-2-[(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин (5,9 г, вихід: 47%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,61-7,64 (м, 1H), 6,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,47-5,50 (м, 1H), 3,85-4,02 (м, 4H), 2,07-2,28 (м, 2H), [α]_D²⁰ = +18,5 (C=0,189, CHCl₃).

IM11: 5-Бром-2-[(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин

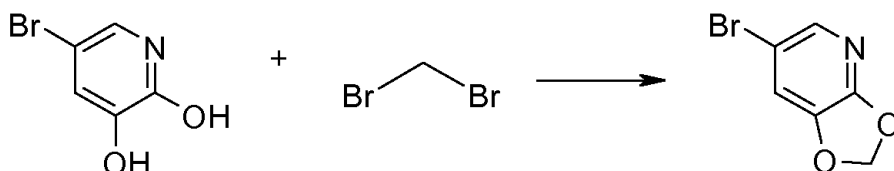


Синтезують аналогічно синтезу IM10, використовуючи комерційно доступний (S)-(+)-3-гідрокситетрагідрофуран, одержуючи 5-бром-2-[(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин (9,62 г, вихід: 51%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,62-7,65 (м, 1H), 6,64-6,66 (м, 1H), 5,48-5,52 (м, 1H), 3,99-4,03 (м, 2H), 3,86-3,97 (м, 2H), 2,20-2,29 (м, 1H), 2,08-2,15 (м, 1H). [α]_D²⁰ = -20,7 (C=0,21, CHCl₃).
IM12: 5-Бром-2-(тетрагідропіран-4-ілокси)піридин



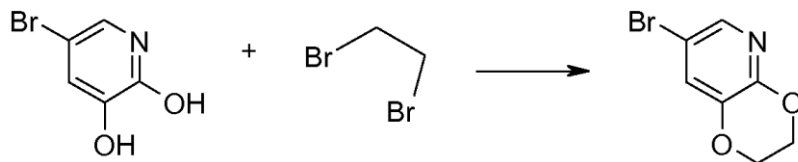
Синтезують аналогічно синтезу IM3, використовуючи комерційно доступний тетрагідро-4-піранол, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

IM13: 6-Бром-[1,3]діоксоло[4,5-b]піридин



До суспензії 5-бромпіридин-2,3-діолу (10,0 г, 52,63 ммоль, комерційно доступний, номер за каталогом CAS 34206-49-0) в NMP (100 мл) додають K₂CO₃ (21,97 г, 158 ммоль) і дибромметан (10,97 г, 63,16 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при температурі 90°C протягом 16 годин. Додають EtOAc і солі відфільтровують. Додають воду, фази розділяють і водний шар екстрагують великою кількістю етилацетату. Об'єднані органічні шари сушать над безводним Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі, одержуючи сиру сполуку. Сирю сполуку очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 5% етилацетату в петролейному ефірі). Одержують 2,2 г (вихід: 21%) 6-бром-[1,3]діоксоло[4,5-b]піридину, в чистому стані згідно ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,71 (д, 1H, J=2 Гц), 7,55 (д, 1H, J=2 Гц), 6,20 (с, 2H). Температура плавлення: 69-71°C.

IM14: 7-Бром-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридин

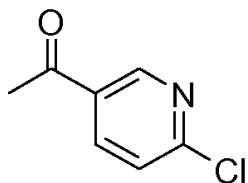


До суспензії 5-бромпіридин-2,3-діолу (10,0 г, 52,63 ммоль, комерційно доступний, номер за каталогом CAS 34206-49-0) в ДМФА (150 мл) додають K₂CO₃ (21,78 г, 158 ммоль) і 1,2-диброметан (11,87 г, 63,2 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при температурі 100°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають в охолоджену льодом воду, додають EtOAc і фази розділяють, а водний шар екстрагують додатковою кількістю етилацетату. Об'єднані органічні шари сушать над безводним Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі, одержуючи сиру сполуку. Сирю сполуку очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 10% етилацетату в петролейному ефірі). Одержують 2,2 г (вихід: 18%) 6-бром-[1,3]діоксоло[4,5-b]піридину, в чистому стані згідно ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,85 (д, 1H,

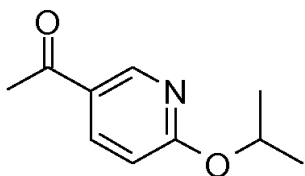
$J=2$ Гц), 7,59 (д, 1H, $J=2$ Гц), 4,41 (м, 2H), 4,27 (м, 2H).

Ацетилювання піридинів

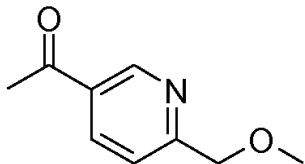
IM15: 1-(6-Хлорпіридин-3-іл)етанон



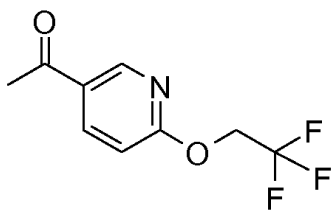
- 5 У круглодонну колбу завантажують 5-бром-2-хлорпіридин (5,30 г, 27,6 ммоль) в ТГФ в атмосфері азоту і охолоджують до температури 0°C. Краплями додають 1 М розчин комплексу ізопропілмагнійхлориду і хлориду літію в ТГФ (40 мл) протягом 15 хвилин. Через 70 хвилин краплями додають N-метокси-N-метилацетамід (4,1 мл, 38 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин при температурі 0°C охолоджувальну баню усувають. Суміш залишають
- 10 перемішуватися протягом ночі і потім гасять шляхом додавання 100 мл насиченого водного розчину NH_4Cl . Суміш екстрагують 3 рази по 100 мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, потім насиченим сольовим розчином і сушать над MgSO_4 . Леткі речовини випаровують при температурі 80°C і тиску 10 мбар протягом 1 години, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,596 г, вихід 84%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.
- 15 IM16: 1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етанон



- У круглодонну колбу завантажують 5-бром-2-ізопропоксипіридин (IM1) (5,00 г, 23,1 ммоль) в ТГФ (100) в атмосфері азоту і охолоджують на бані ацетон-сухий лід до температури -66°C (внутрішня температура). Краплями додають 2,5 М розчин н-бутиллітію в гексані (10,1 мл, 25,3 ммоль) протягом 10 хвилин, підтримуючи внутрішню температуру нижче -55°C. Суміш перемішують при температурі -65°C протягом 15 хвилин. Потім краплями протягом 10 хвилин додають N-метокси-N-метилацетамід (3,07 мл, 28,9 ммоль), розчинений в ТГФ (10 мл), постійно підтримуючи внутрішню температуру нижче -65°C. Після перемішування протягом 1 години суміші дозволяють досягти кімнатної температури. Суміш виливають в насичений водний розчин NH_4Cl і екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином, сушать над MgSO_4 і випаровують до сухого стану. Флеш-хроматографія (діоксид кремнію, гептани/EtOAc=4:1) дає вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної оливи (3,20 г, вихід: 77%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.
- 25 IM17: 1-(6-Метоксиметилпіридин-3-іл)етанон

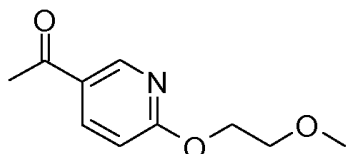


- 30 Синтезують аналогічно синтезу IM16, виходячи з IM8, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини (0,379 г, вихід: 17%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.
- IM18: 1-[6-(2,2,2-Трифторетокси)піридин-3-іл]етанон



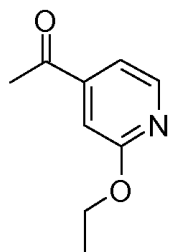
Синтезують аналогічно синтезу IM16, виходячи з IM2, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини (1,234 г, вихід: 48%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

5 IM19: 1-[6-(2-Метоксіетокси)піридин-3-іл]етанон



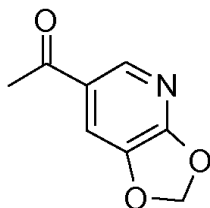
Синтезують аналогічно синтезу IM16, виходячи з IM7, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини (2,13 г, вихід: 57%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

10 IM20: 1-(2-Етоксипіридин-4-іл)етанон



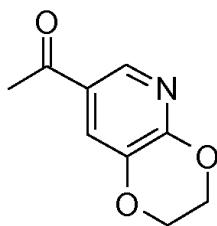
Синтезують аналогічно синтезу IM16, виходячи з комерційно доступного 4-бром-2-етоксипіридину, Synchem OHG, номер за каталогом СТ091, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини (1,20 г, вихід: 49%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

15 IM21: 1-[1,3]Діоксол[4,5-b]піридин-6-іл-етанон



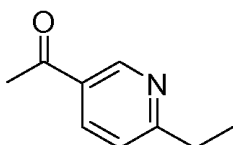
У круглодонну колбу завантажують 6-бром-[1,3]діоксол[4,5-b]піридин, IM13, (1,74 г, 8,61 ммоль) в ДМФА (25 мл) в атмосфері азоту і додають трибутил(1-етоксивініл)олово (3,65 мл, 10,8 ммоль). Додають тетракістрифенілфосфінпаладій(0) (0,50 г, 0,43 ммоль) і розчин перемішують при температурі 65°C протягом ночі. Суміш додають до води і EtOAc і фази розділяють. Органічну фазу промивають насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO₄), фільтрують і випаровують. Залишок розчиняють в ТГФ (100 мл) і додають суміш води (15 мл) і концентровану HCl (2,5 мл) і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Розчин додають до насиченого сольового розчину і насиченого розчину NaHCO₃ до тих пір, поки розчин не стане злегка лужним. Органічну фазу екстрагують за допомогою EtOAc і фази розділяють. Органічну фазу промивають насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO₄), фільтрують і випаровують. Залишок повторно розчиняють в ТГФ (10 мл), EtOAc (20 мл) і гептанах (20 мл). Суміш концентрують до кінцевого об'єму, рівного 25 мл, і охолоджують льодом. Осаджується тверда речовина, і її збирають шляхом фільтрування. Вихід: 0,942 г (66%) IM21. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,47 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 6,27 (с, 2H), 2,53 (с, 3H).

IM22: 1-(2,3-Дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридин-7-іл)етанон



Синтезують аналогічно синтезу IM21, виходячи з 7-бром-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-
b]піридину (3,00 г, 13,9 ммоль), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді
5 порошкоподібної речовини білого кольору (1,84 г, вихід: 74%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,47

IM23: 1-(6-етилпіридин-3-іл)етанон

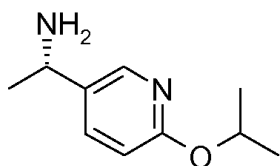


У суху круглодонну колбу завантажують 1-(6-хлор-3-піридиніл)-1-етанон (IM15) (3,596 г,
23,11 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (1,694 г, 2,315 ммоль) в ТГФ
10 (100 мл) в атмосфері азоту. До цієї суміші краплями додають 1 М розчин діетилцинку в гексані
(35 мл, 35 ммоль), потім N,N-диметиламіноетанол (0,50 мл, 5,0 ммоль). Суміш кип'ятять із
зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Суміш охолоджують до кімнатної температури і
потім гасять шляхом додавання насиченого водного розчину NH₄Cl (100 мл). Суміш фільтрують
через шар целіту. Водний шар екстрагують за допомогою EtOAc (3 рази по 100 мл). Об'єднані
15 органічні шари промивають водою, насиченим сольовим розчином і потім сушать над MgSO₄. За
допомогою флеш-хроматографії (120 г силікагелю, 0-40% EtOAc в гептанах) одержують вказану
в заголовку сполуку у вигляді оливи жовтого кольору (0,699 г, вихід: 20%) достатнього ступеня
чистоти для наступної стадії.

Одержання хіральних амінів

Хіральні аміни одержують, якщо вони не є комерційно доступними, відповідно до детально
описаної методики 1,2-стереоселективного відновлення сульфінілімінів або 1,2-
стереоселективного додавання металоорганічних реагентів до сульфінілімінів. Ці методики
описані Chellucci G., Baldino S., Chessa S., Pinna G., Soccolini S., Tetrahedron Asymmetry, 2006,
17, 3163-3169; Evans J., Ellman J., J. Org. Chem. 2003, 68, 9948-9957; і Robak M., Herbage M.,
25 Ellman J., Chem. Rev., 2010, 110, 3600-3740, і у випадку цитованих в цьому описі посилань.

IM24: (S)-1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етиламін



Стадія 1: Утворення сульфініліміну

1-(6-Ізопропоксипіридин-3-іл)етанон, IM16, (3,20 г, 17,8 ммоль) розчиняють в ТГФ (55 мл) в
30 атмосфері азоту. Додають R(+)-2-метил-2-пропансульфінамід (2,21 г, 18,2 ммоль) і етоксид
титану(IV) (7,40 мл, 35,7 ммоль). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 24
годин. Суміші дозволяють досягти кімнатної температури. Суміш розбавляють за допомогою
EtOAc (200 мл) і виливають в суміш лід/насичений сольовий розчин. Одержану суспензію
фільтрують через целіт. Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином, сушать
35 над MgSO₄ і випаровують до сухого стану. За допомогою флеш-хроматографії (силікагель,
гептани/EtOAc=2:1) одержують [1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етиліден]амід (R)-2-метилпропан-
2-сульфінової кислоти (4,04 г, вихід: 80%) у вигляді оливи жовтого кольору достатнього ступеня
чистоти для наступної стадії.

Стадія 2: Відновлення іміну

У круглодонну колбу завантажують [1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етиліден]амід (R)-2-
метилпропан-2-сульфінової кислоти (4,00 г, 14,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) в атмосфері азоту і

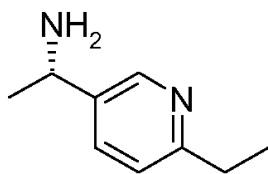
охолоджують до температури -66°C (внутрішня температура). Краплями протягом 15 хвилин додають 1,00 М розчин L-селектриду в ТГФ (29,0 мл, 29,0 ммоль). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 1 години. Холодну суміш виливають в насичений водний розчин NH_4Cl . Суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають

насиченим сольовим розчином, сушать над MgSO_4 і випаровують до сухого стану. За допомогою флеш-хроматографії (силікагель, EtOAc) одержують [(S)-1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етил]амід (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (2,91 г, вихід: 72%) у вигляді безбарвної порошкоподібної речовини. Діастереомерний надлишок складає $>95\%$ на підставі даних ^1H -ЯМР.

Стадія 3: Видалення хіральних допоміжних речовин

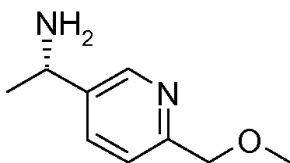
[(S)-1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етил]амід (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (2,90 г, 10,2 ммоль) розчиняють в метанолі (48 мл). Краплями протягом 3 хвилин додають суміш 12,0 М розчину HCl у воді (4,25 мл) і води (4,25 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш випаровують до сухого стану. Маслянистий залишок піддають флеш-хроматографії (діоксид кремнію, EtOAc/EtOH/триетиламін=90:5:5) з використанням короткої колонки, одержуючи (S)-1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етиламін, IM24, (1,71 г, вихід: 93%) у вигляді оливи блідо-жовтого кольору достатнього ступеня чистоти для наступної стадії. Загальний вихід в розрахунку на початковий 1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етанон, IM16, складає 54%.

IM25: (S)-1-(6-етилпіридин-3-іл)етиламін



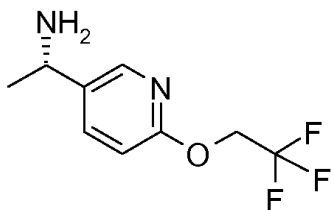
Синтезують аналогічно синтезу IM24, виходячи з IM23, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

IM26: (S)-1-(6-Метоксиметилпіридин-3-іл)етиламін



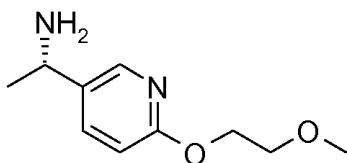
Синтезують аналогічно синтезу IM24, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

IM27: (S)-1-[6-(2,2,2-Трифторетокси)піридин-3-іл]етиламін



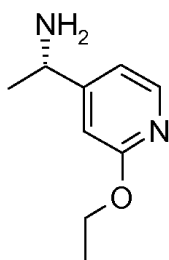
Синтезують аналогічно синтезу IM24, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

IM28: (S)-1-[6-(2-Метоксіетокси)піридин-3-іл]етиламін



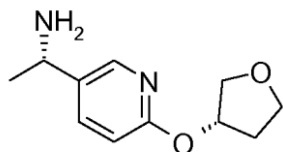
Синтезують аналогічно синтезу IM24, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

IM29: (S)-1-(2-Етоксипіридин-4-іл)етиламін



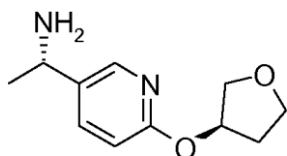
Синтезують аналогічно синтезу IM24, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

5 IM30: (S)-1-{6-[(S)-(Тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин-3-іл}етиламін



Синтезують аналогічно синтезу IM24, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

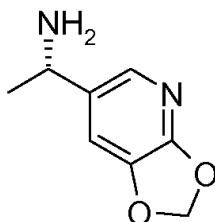
IM31: (S)-1-{6-[(R)-(Тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин-3-іл}етиламін



10

Синтезують аналогічно синтезу IM24, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

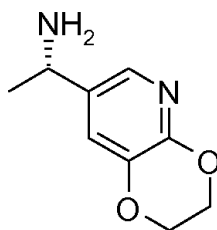
IM32: (S)-1-[1,3]Діоксоло[4,5-b]піридин-6-ілетиламін



15

Синтезують аналогічно синтезу IM24, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

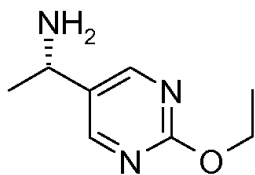
IM33: (S)-1-(2,3-Дигідро-[1,4]діоксино[2,3-b]піридин-7-іл)етиламін



20

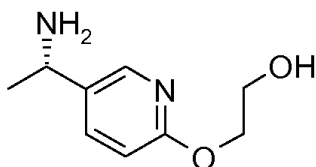
Синтезують аналогічно синтезу IM24, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

IM34: (S)-1-(2-Етоксипіримідин-5-іл)етиламін



Синтезують аналогічно синтезу IM24, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

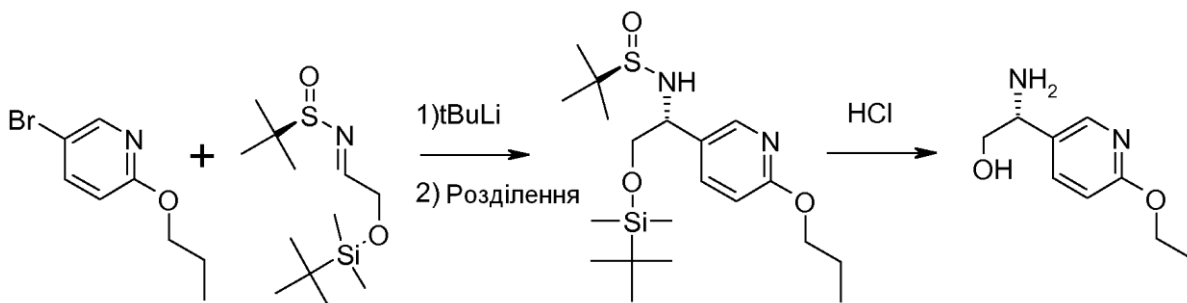
IM35: 2-[5-((S)-1-Аміноетил)піридин-2-ілокси]етанол



5

Синтезують аналогічно синтезу IM24, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

IM36: (R)-2-Аміно-2-(6-пропоксипіридин-3-іл)етанол



10

Стадія 1

1,7 М Розчин трет-бутиллітію в пентані (15,2 мл, 25,8 ммоль) краплями додають до перемішаного розчину 5-бром-2-пропоксипіридину, IM3, (2,54 г, 11,8 ммоль), розчиненого в безводному ТГФ (29,4 мл), при температурі -78°C у атмосфері аргону. Розчин потім перемішують при цій же температурі протягом 30 хвилин. Потім краплями додають розчин [2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)етиліден]аміду (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти, IM49, (3,26 г, 11,8 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл) при температурі -78°C і розчин перемішують при цій же температурі протягом 30 хвилин. Охолоджувальну баню усувають і суміші дозволяють досягти кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасять насиченим водним розчином NH_4Cl (75 мл) і EtOAc (150 мл). Фази розділяють і органічний шар промивають насиченим сольовим розчином і потім сушать над MgSO_4 . За допомогою флеш-хроматографії (діоксид кремнію, 10-100% EtOAc в гептанах) одержують [(R)-2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]амід (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти, найшвидший ізомер елюється у вигляді прозорої оливи (2,33 г, вихід: 48%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії. Діастереомерний надлишок складає $>95\%$ на підставі даних ^1H -ЯМР.

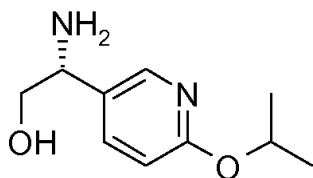
25

Стадія 2

2,00 М Розчин хлористого водню в діетиловому етері (28 мл, 56 ммоль) додають до перемішаного розчину [(R)-2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]аміду (2,33 г, 5,62 ммоль), розчиненого в MeOH (11 мл), при температурі 0°C у атмосфері аргону. Після завершення додавання, охолоджувальну баню усувають і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш потім випаровують до сухого стану і залишок суспендують в метиленхлориді і переносять в коротку колонку з силікагелем. Після елювання сумішшю EtOAc:EtOH:Et₃N (90:5:5) одержують (R)-2-аміно-2-(6-пропоксипіридин-3-іл)етанол, IM36, у вигляді оливи (0,813 г, вихід: 74%). Загальний вихід в розрахунку на 5-бром-2-пропоксипіридин, IM3, складає 36%. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8,61 (с, 1H), 8,60 (дд, 1H), 7,71 (д, 1H), 4,22 (т, 2H), 4,06 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 1,78 (м, 2H), 1,24 (м, 1H), 1,02 (м, 4H).

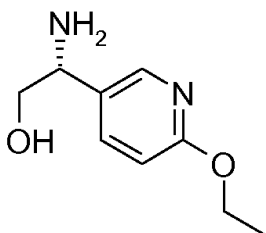
35

IM37: (R)-2-Аміно-2-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етанол



Синтезують аналогічно синтезу IM36, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії (1,07 г, загальний вихід в розрахунку на IM1 складає 36%).

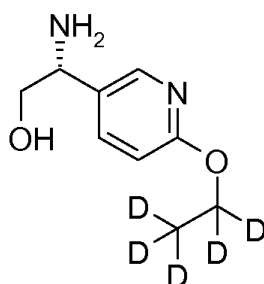
IM38: (R)-2-Аміно-2-(6-етоксипіридин-3-іл)етанол



5

Синтезують аналогічно синтезу IM36, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії (0,360 г, загальний вихід в розрахунку на комерційно доступний 5-бром-2-етоксипіридин, Apollo, номер за каталогом OR13065, складає 35%).

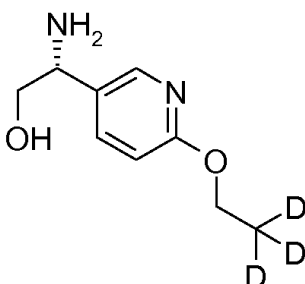
IM39: (R)-2-Аміно-2-(6-(1,1,2,2,2-d₅)етоксипіридин-3-іл)етанол



10

Синтезують аналогічно синтезу IM36, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії (0,500 г, загальний вихід в розрахунку на IM5 складає 22%).

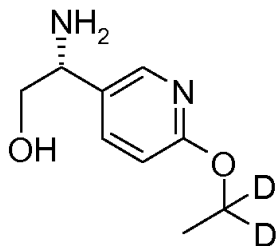
IM40: (R)-2-Аміно-2-(6-(2,2,2-d₃)етоксипіридин-3-іл)етанол



15

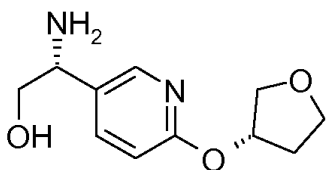
Синтезують аналогічно синтезу IM36, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії (0,647 г, загальний вихід в розрахунку на IM4 складає 30%).

IM41: (R)-2-Аміно-2-(6-(1,1-d₂)етоксипіридин-3-іл)етанол



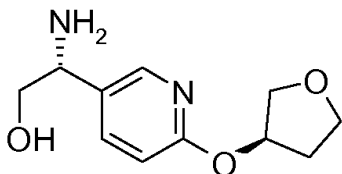
Синтезують аналогічно синтезу IM36, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії (0,380 г, загальний вихід в розрахунку на IM6 складає 18%).

- 5 IM42: (R)-2-Аміно-2-{6-[(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин-3-іл}етанол



Синтезують аналогічно синтезу IM36, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

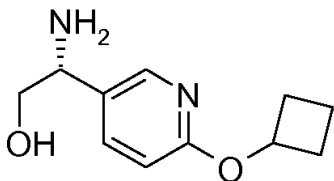
- IM43: (R)-2-Аміно-2-{6-[(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин-3-іл}етанол



10

Синтезують аналогічно синтезу IM36, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

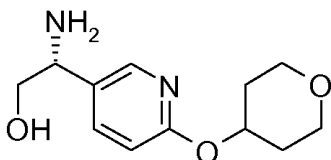
- IM44: (R)-2-Аміно-2-(6-циклобутокси)піридин-3-іл}етанол



15

Синтезують аналогічно синтезу IM36, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

- IM45: (R)-2-Аміно-2-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)піридин-3-іл}етанол

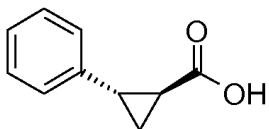


20

Синтезують аналогічно синтезу IM36, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

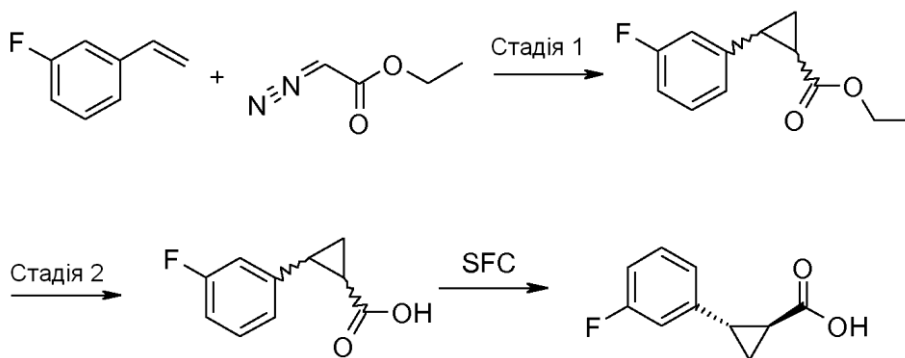
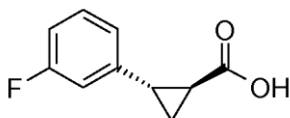
Одержання карбонових кислот

- IM46: (1S,2S)-2-Фенілциклопропанкарбонова кислота



Комерційно доступну рацемічну транс-2-фенілциклопропанкарбонову кислоту (Sigma-Aldrich, номер за каталогом P22354) піддають хіральному SFC-розділенню, метод C, одержуючи IM46 у вигляді оливи, яка повільно тужавіє при стоянні. Енантіомерна чистота складає 95% ee (метод F). Питоме обертання $[\alpha]_D^{20} = +300,9^\circ$ (C=1% EtOH). (за літературними даними: $[\alpha]_D^{20} = +389^\circ$ (C=0,61, CHCl₃), Kozikowski та ін., J. Med. Chem., 2009, 52, 1885-1902), (за літературними даними: $[\alpha]_D^{20} = +311,7^\circ$ (C=1,776, EtOH), Walborsky та ін., Tetrahedron, 1964, 20, 1695-1699).

IM47: (1S,2S)-2-(3-Фторфеніл)циклопропанкарбонова кислота



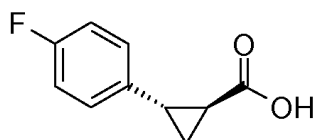
Стадія 1

У круглодонну колбу завантажують 3-фторстирол (13,0 г, 0,107 моль) в безводному метиленхлориді (130 мл). До цієї суміші додають димер ацетату родію (1,30 г, каталітична кількість). До реакційної суміші через шприц-насос протягом 5 годин додають розчин етилдїазаацетату (33,28 г, 0,291 моль) в безводному метиленхлориді (130 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години в темряві. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту, який промивають водою, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і випаровують до сухого стану. За допомогою флеш-хроматографії (діоксид кремнію, EtOAc/петролейний ефір=1:9) одержують етиловий естер рац-транс-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти (13,0 г, вихід: 59%) у вигляді безбарвної рідини достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

Стадія 2

До розчину етилового естеру рац-транс-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти (13,0 г, 0,062 моль) в MeOH (310 мл) додають розчин KOH (35,0 г, 0,625 моль) в MeOH (150 мл) при температурі 0°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш виливають у воду і екстрагують метиленхлоридом (2 рази по 50 мл). Водний шар підкисляють за допомогою 10%-вої HCl. Одержану суміш екстрагують метиленхлоридом (2 рази по 150 мл). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄ і випаровують до сухого стану, одержуючи рац-транс-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонову кислоту у вигляді безбарвної кристалічної речовини (9,5 г, вихід: 85%). Розділення ізомерів проводять за допомогою хіральної SFC (метод D), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонову кислоту, IM47, у вигляді безбарвної кристалічної речовини (3,27 г, загальний вихід в розрахунку на 3-фторстирол складає 17%) достатнього ступеня чистоти для наступної стадії. Питоме обертання $[\alpha]_D^{20} = +263,4^\circ$ (C=1% MeOH).

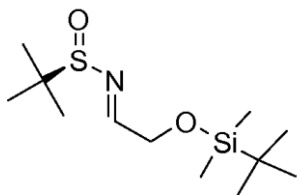
IM48: (1S,2S)-2-(4-Фторфеніл)циклопропанкарбонова кислота



Синтезують аналогічно синтезу IM48, використовуючи SFC, метод E, одержуючи вказану в заголовку сполуку достатнього ступеня чистоти для наступної стадії (3,1 г, загальний вихід в розрахунку на 4-фторстирол складає 13%). Питоме обертання $[\alpha]_D^{20}=+263,2^\circ$ (C=1% MeOH).

5 Інші проміжні продукти

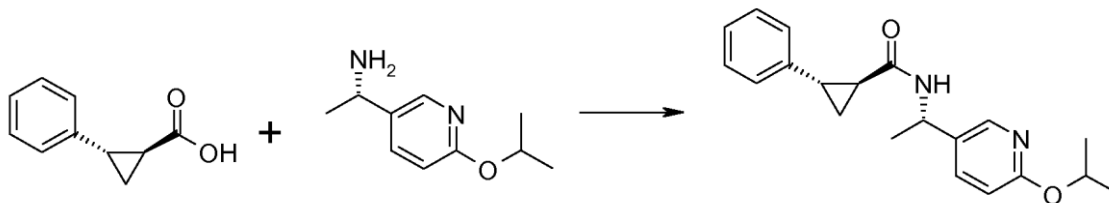
IM49: [2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)етиліден]амід (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти



10 (R)-(+)-2-Метил-2-пропансульфінамід (8,70 г, 71,8 ммоль), піридиній-п-толуолсульфонат (0,902 г, 3,59 ммоль) і $MgSO_4$ (43,2 г, 359 ммоль) суспендують в метиленхлориді (25 мл). Краплями додають розчин (трет-бутилдиметилсилілокси)-ацетальдегіду (25,0 г, 144 ммоль), розчиненого в метиленхлориді (10 мл), при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш випаровують до сухого стану. За допомогою флеш-хроматографії (діоксид кремнію, EtOAc/гептани=1:4) одержують вказану в
15 заголовку сполуку у вигляді оливи (18,3 г, вихід: 92%), яка повільно тужавіє при стоянні, достатнього ступеня чистоти для наступної стадії.

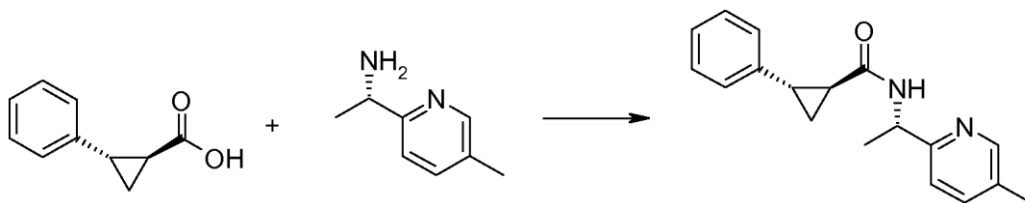
Приклад 1. Одержання прикладів сполук цього винаходу

Сполука 1: [(S)-1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



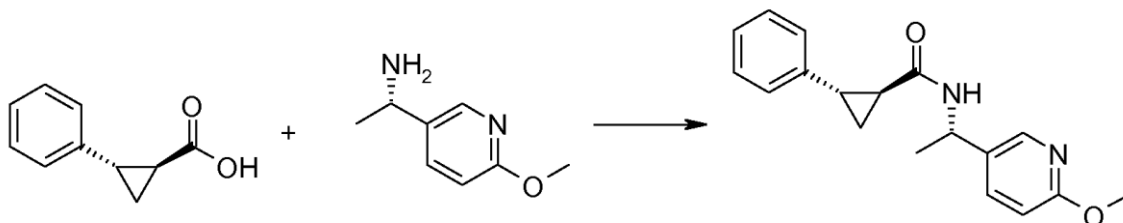
20 транс-2-Феніл-1-циклопропанкарбонову кислоту, IM46, (0,590 г, 3,64 ммоль) розчиняють в ДМФА (15,0 мл). Додають N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-іл)уронійгексафторфосфат (1,38 г, 3,63 ммоль). Потім додають триетиламін (1,10 мл, 7,89 ммоль) і суміш перемішують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Цю суміш краплями
25 додають до розчину (S)-1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етиламіну, IM24, (0,655 г, 3,63 ммоль), розчиненого в ДМФА (15,0 мл), протягом 2 хвилин. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш випаровують до сухого стану. Залишок переносять в колонку з силікагелем і елюють сумішшю EtOAc/гептани=1:1, одержуючи сполуку 1 у вигляді твердої речовини. Це тверду речовину розчиняють в EtOAc (50 мл) і до цього розчину повільно додають
30 гептани (50 мл). Суміш концентрують у вакуумі до об'єму приблизно 25 мл і цей розчин охолоджують на бані з сумішшю лід/вода. Утворюється осад білого кольору. Тверді речовини збирають шляхом фільтрування і висушують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної кристалічної речовини (0,794 г, вихід: 67%). LC-MS (m/z): 325,4 (MH⁺), $t_R=1,51$ хв. (метод A). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,57-8,50 (м, 1H), 8,06 (уш.с, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,10 (д, J=7,5 Гц, 2H), 6,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,25-5,16 (м, 1H), 4,98-4,88 (м, 1H), 2,24-2,15 (м, 1H), 1,94-1,88 (м, 1H), 1,41-1,32 (м, 4H), 1,26 (д, J=6,2 Гц, 6H), 1,20 (ddd, J=8,5, 6,1, 4,1 Гц, 1H). Діастереомерний надлишок складає >95% на підставі даних 1H -ЯМР.

40 Сполука 2: [(S)-1-(5-Метилпіридин-2-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



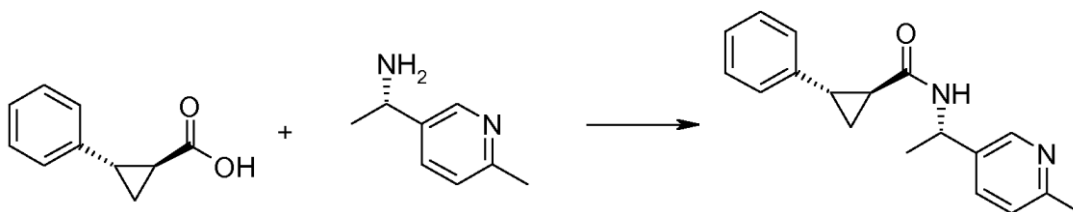
N-(3-Диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (0,709 г, 3,70 ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (0,667 г, 4,93 ммоль) додають до перемішуваної суміші з IM46 (0,60 г, 3,70 ммоль) і комерційно доступного (S)-1-(5-метилпіридин-2-іл)етиламіну гідрохлориду (Supplier Netchem Inc., номер за каталогом 528193) (0,426 г, 2,47 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,859 мл, 4,93 ммоль) в ТГФ (25 мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають воду і суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 рази по 80 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують і розчинник випаровують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc в гептанах=1:1). Вихід Сполуки 2: 110 мг (16%). LC-MS (m/z): 281,1 (MH⁺), t_R =0,91 хв. (метод А).

Сполука 3: [(S)-1-(6-Метоксипіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



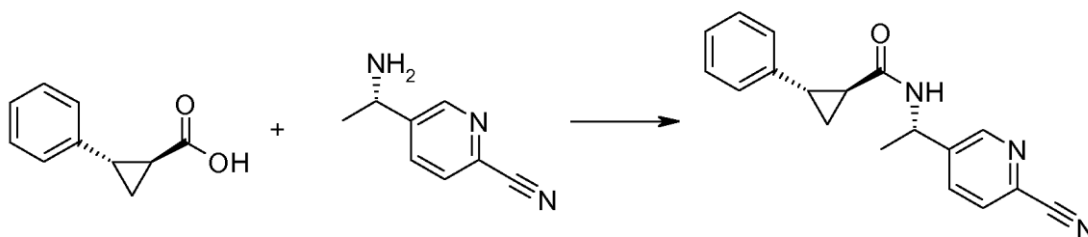
Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і комерційно доступний (S)-1-(6-метоксипіридин-3-іл)етиламін (Supplier Netchem Inc., номер за каталогом 517706). Вихід = 0,88 г (66%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,55 (д, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,78 (д, 1H), 4,93 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,21 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,37 (м, 4H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 297,4 (MH⁺), t_R =1,36 хв. (метод А).

Сполука 4: [(S)-1-(6-Метилпіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



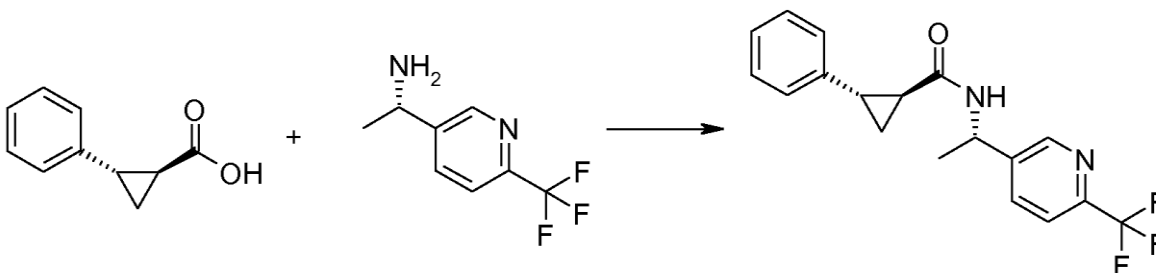
Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і комерційно доступний (S)-1-(6-метилпіридин-3-іл)етиламін (Supplier Netchem Inc., номер за каталогом 519526). Вихід = 0,27 г (21%). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 8,61 (д, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,09 (д, 2H), 4,92 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,19 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,36 (м, 4H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 281,2 (MH⁺), t_R =0,86 хв. (метод А).

Сполука 5: [(S)-1-(6-Ціанопіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



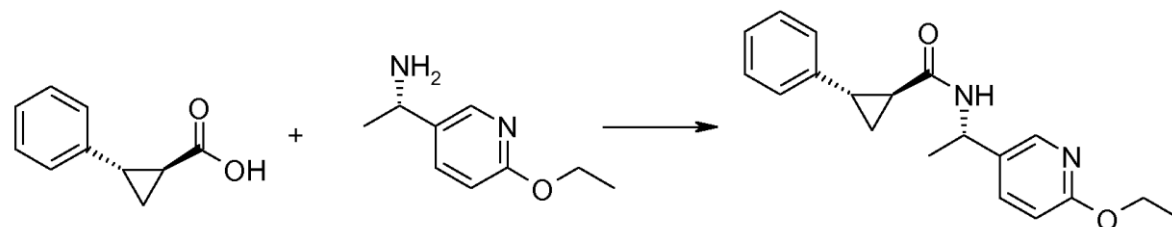
Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 2, використовуючи IM46 і комерційно доступний 5-((S)-1-аміноетил)піридин-2-карбонітрилу гідрохлорид (Supplier Netchem Inc., номер за каталогом 549493). Вихід = 0,104 г (20%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,76 (д, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,12 (д, 2H), 5,03 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,40 (д, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,23 (м, 1H). LC-MS (m/z): 292,0 (MH⁺), t_R=1,31 хв. (метод А).

Сполука 6: [(S)-1-(6-Трифторметилпіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



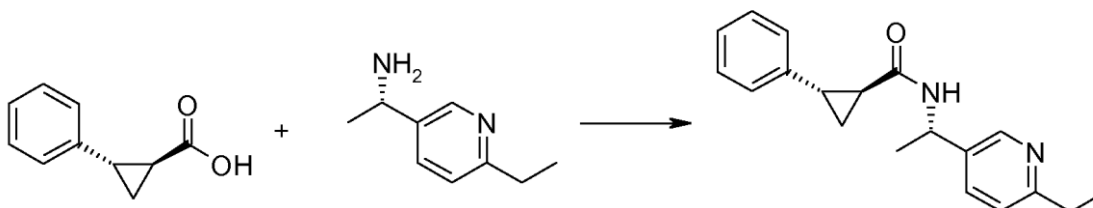
Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 2, використовуючи IM46 і комерційно доступний (S)-1-(6-трифторметилпіридин-3-іл)етиламіну гідрохлорид (Supplier Netchem Inc., номер за каталогом 517662). Вихід = 0,33 г (55%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,77 (д, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,13 (д, 2H), 5,05 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,41 (д, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,23 (м, 1H). LC-MS (m/z): 335,2 (MH⁺), t_R=1,59 хв. (метод А).

Сполука 7: [(S)-1-(6-Етоксипіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 2, використовуючи IM46 і комерційно доступний (S)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)етиламіну гідрохлорид (Supplier Sial GmbH, номер за каталогом 528261-HCl, серія LNA098). Вихід = 0,30 г (39%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,54 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,12 (д, 2H), 6,73 (д, 1H), 4,92 (м, 1H), 4,25 (кв., 2H), 2,20 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,35 (м, 4H), 1,30 (т, 3H), 1,19 (м, 1H). LC-MS (m/z): 311,4 (MH⁺), t_R=1,45 хв. (метод А).

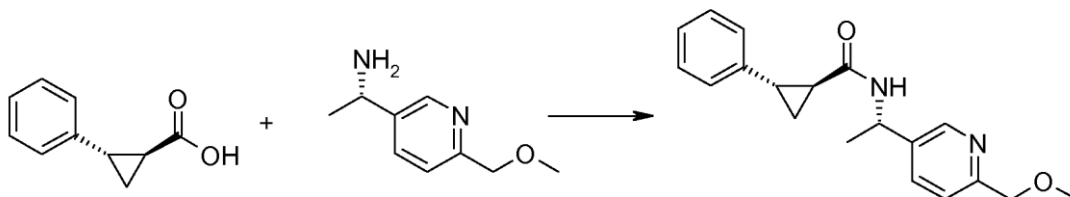
Сполука 8: [(S)-1-(6-Етилпіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і IM25. Вихід = 0,44 г (65%).

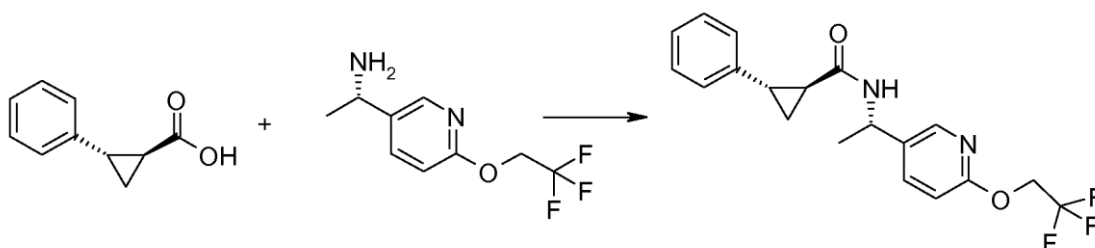
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,51 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,27-7,14 (м, 4H), 7,10 (д, 2H), 4,96 (м, 1H), 2,72 (кв., 2H), 2,20 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,38 (м, 4H), 1,21 (м, 4H). LC-MS (m/z): 295,1 (MH⁺), t_R=0,90 хв. (метод А).

Сполука 9: [(S)-1-(6-Метоксиметилпіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



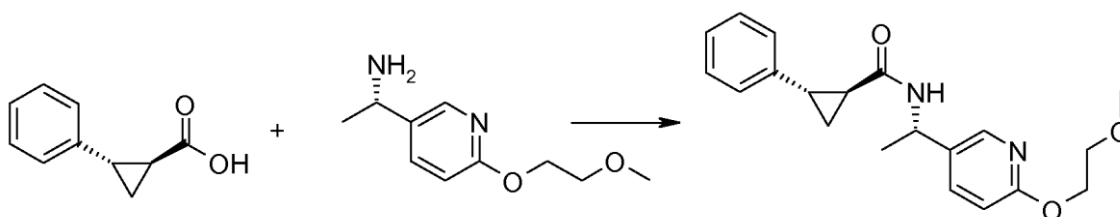
Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і IM26. Вихід = 0,18 г (40%).
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,63 (д, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,10 (д, 2H), 4,97 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,21 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,39 (м, 4H), 1,20 (м, 1H).
 LC-MS (m/z): 311,3 (MH⁺), t_R=0,98 хв. (метод А).

Сполука 10: {(S)-1-[6-(2,2,2-Трифторетокси)піридин-3-іл]етил}амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



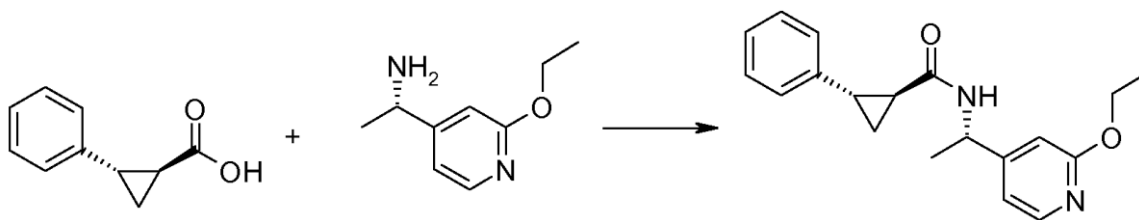
Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і IM27. Вихід = 0,695 г (50%).
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,62 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,95 (д, 1H), 4,97 (м, 3H), 2,20 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,37 (м, 4H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 365,3 (MH⁺), t_R=1,78 хв. (метод А).

Сполука 11: {(S)-1-[6-(2-Метоксіетокси)піридин-3-іл]етил}амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і IM28. Вихід = 0,758 г (30%).
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,57 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,78 (д, 1H), 4,92 (м, 2H), 4,32 (м, 2H), 3,62 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,20 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,37 (м, 4H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 341,0 (MH⁺), t_R=1,33 хв. (метод А).

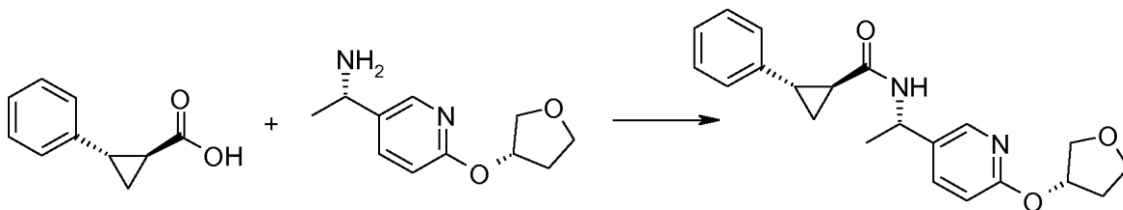
Сполука 12: [(S)-1-(2-Етоксипіридин-4-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і IM29. Вихід = 0,11 г (48%).

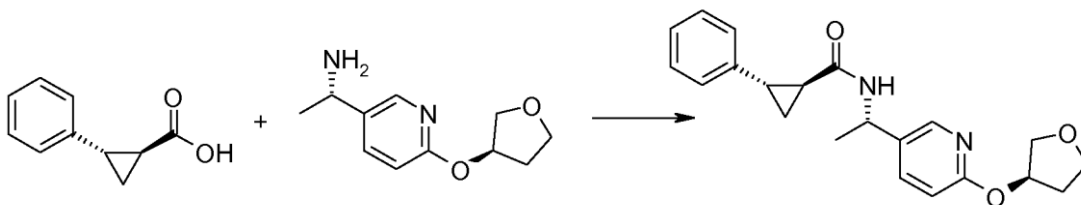
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,55 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,14 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,88 (м, 1H), 4,26 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,40-1,27 (м, 7H), 1,22 (м, 1H). LC-MS (m/z): 311,4 (MH⁺), t_R=1,36 хв. (метод А).

Сполука 13: ((S)-1-{6-[(S)-(Тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин-3-іл}етил)амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



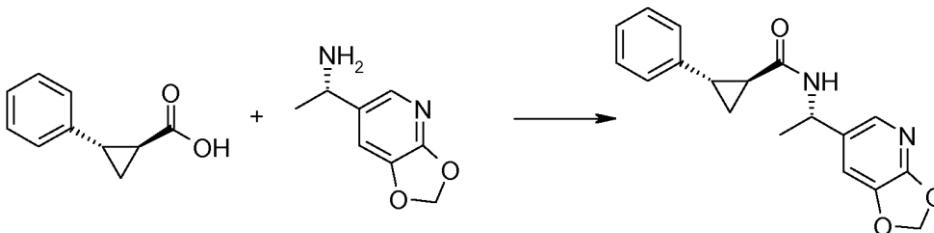
Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і IM30. Вихід = 0,983 г (62%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,55 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,11 (д, 2H), 6,78 (д, 1H), 5,48 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,74 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,37 (м, 4H), 1,19 (м, 1H). LC-MS (m/z): 353,3 (MH⁺), t_R=1,45 хв. (метод А).

Сполука 14: ((S)-1-{6-[(R)-(Тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин-3-іл}етил)амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



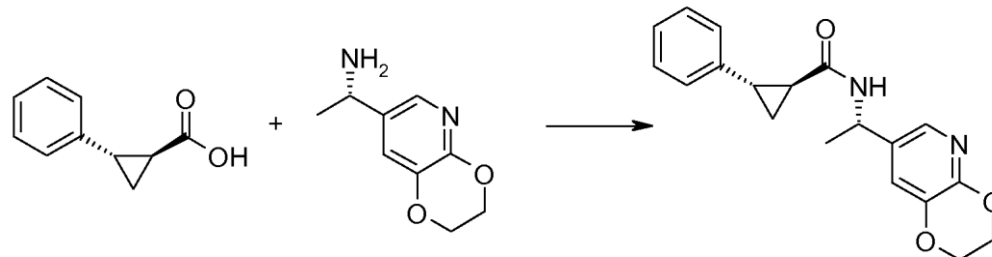
Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і IM31. Вихід = 0,696 г (62%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,56 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,78 (д, 1H), 5,47 (м, 1H), 4,92 (м, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,73 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,37 (м, 4H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 353,3 (MH⁺), t_R=1,45 хв. (метод А).

Сполука 15: ((S)-1-[1,3]Діоксол[4,5-b]піридин-6-іл)етил)амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і IM32. Вихід = 0,572 г (42%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,54 (д, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,20-7,15 (м, 2H), 7,10 (д, 2H), 6,11 (с, 2H), 4,91 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,35 (м, 4H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 311,1 (MH⁺), t_R=0,61 хв. (метод В).

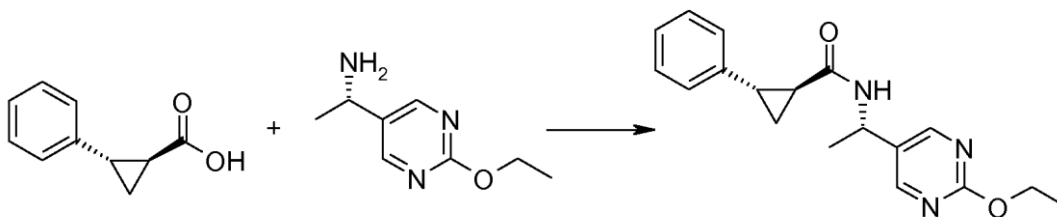
Сполука 16: [(S)-1-(2,3-Дигідро[1,4]діоксино[2,3-b]піридин-7-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і IM33. Вихід = 0,877 г

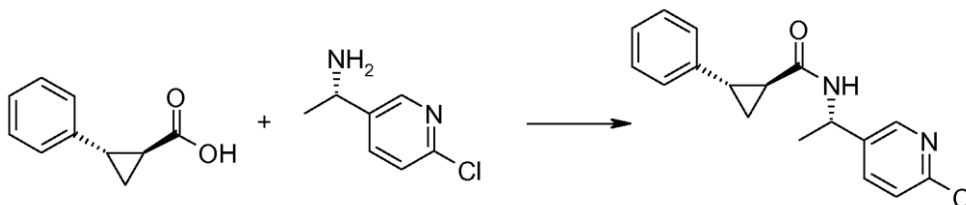
(39%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,52 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,10 (д, 2H), 4,92 (м, 1H), 4,37 (д, 2H), 4,22 (д, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,35 (м, 4H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 325,5 (MH⁺), t_R=1,28 хв. (метод А).

5 Сполука 17: [(S)-1-(2-Етоксипіримідин-5-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



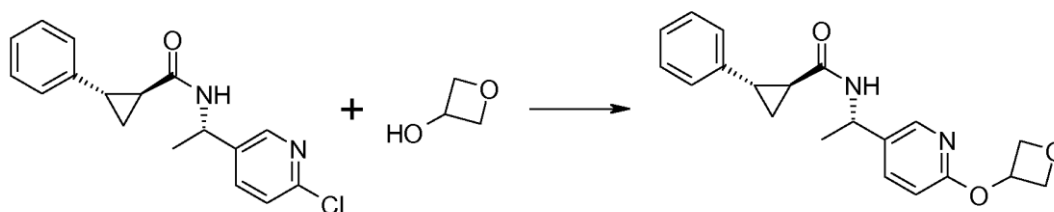
10 Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і IM34. Вихід = 0,195 г (32%). ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, 1H), 8,52 (с, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,10 (д, 2H), 4,92 (м, 1H), 4,32 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,40 (д, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,31 (т, 3H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 312,2 (MH⁺), t_R=0,62 хв. (метод В).

Сполука 18: [(S)-1-(6-Хлорпіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



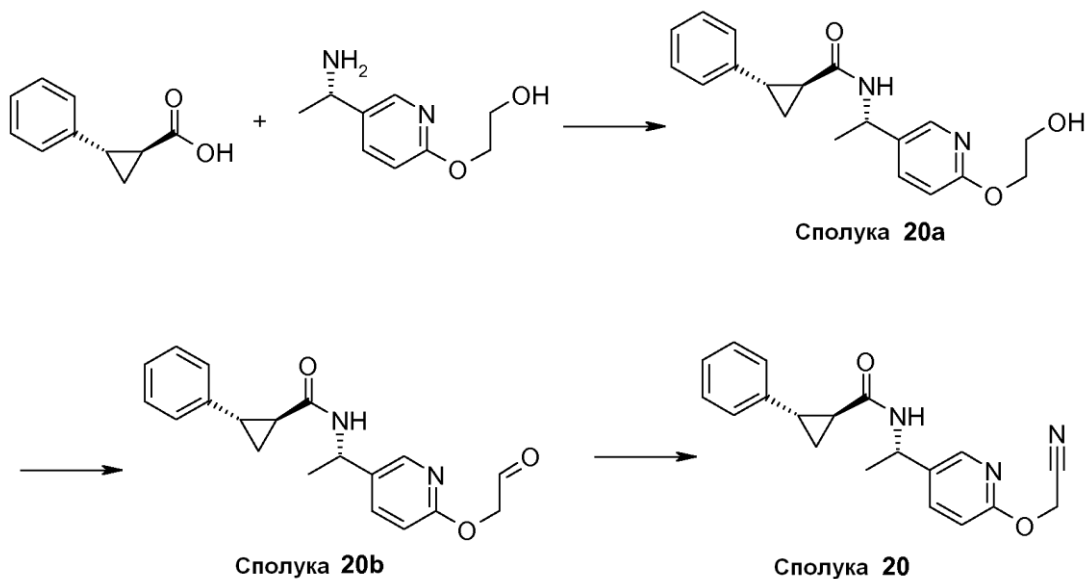
15 Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і комерційно доступний (S)-1-(6-хлорпіридин-3-іл)етиламін (Auroa building blocks, номер за каталогом A06.814.555). Вихід = 1,40 г (71%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,68 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,11 (д, 2H), 4,99 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,37 (м, 4H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 301,2 і 303,1 (MH⁺), t_R=0,67 хв. (метод В).

20 Сполука 19: {(S)-1-[6-(Оксетан-3-ілокси)піридин-3-іл]етил}амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



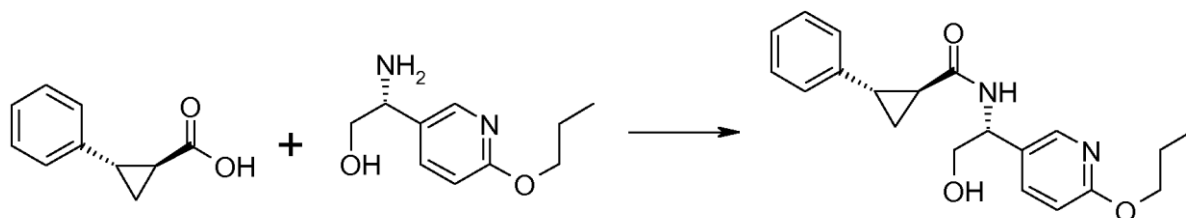
25 **[(S)-1-(6-Хлорпіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти (Сполука 18) (2,00 г, 6,65 ммоль) розчиняють в ДМФА (50 мл). Додають оксетан-3-ол (4,00 г, 54 ммоль) і карбонат цезію (16,2 г, 49,9 ммоль) і суміш нагрівають при температурі 100°C протягом ночі. Суміш виливають в насичений сольовий розчин і екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO₄) і фільтрують, а потім випаровують до сухого стану. Залишок переносять в колонку з силікагелем і елюють сумішшю EtOAc/гептани=1:1, одержуючи Сполуку 19 у вигляді твердої речовини. Цю тверду речовину розчиняють в суміші з ТГФ (10 мл), EtOAc (20 мл) і гептанів (10 мл). Суміш концентрують у вакуумі до об'єму приблизно 15 мл і цей розчин охолоджують на бані з сумішшю лід/вода. Утворюється осад білого кольору. Тверді речовини збирають шляхом фільтрування і висушують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної кристалічної речовини (0,097 г, вихід: 4%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,55 (д, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,87 (д, 1H), 5,52 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,87 (м, 2H), 4,53 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,37 (м, 4H), 1,21 (м, 1H). LC-MS (m/z): 339,2 (MH⁺), t_R=0,63 хв. (метод В). Температура плавлення: 151-153°C.

35 Сполука 20: [(S)-1-(6-Ціанометоксипіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



Сполуку 20a синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і IM35 на першій стадії. Вихід Сполуки 20a=1,50 г (71%). Сполука є чистою за ТШХ (елюент EtOAc, Rf=0,5). Цю речовину (1,50 г, 4,36 ммоль) розчиняють в суміші ДМСО (50 мл) і ТГФ (50 мл) і додають 1-гідрокси-1,2-бензіодоксол-3(1H)-он-1-оксид (1,34 г, 4,8 ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш додають до суміші насиченого сольового розчину і EtOAc і фази розділяють. Органічні фази сушать над MgSO₄ і випаровують. Сирий продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент EtOAc). Вихід Сполуки 20b=1,08 г (72%). Сполука є чистою за ТШХ (елюент EtOAc, Rf=0,7). Цю речовину (1,05 г, 3,24 ммоль) розчиняють в ТГФ (10 мл) і MeCN (50 мл) і краплями додають до розчину 1-гідрокси-1,2-бензіодоксол-3(1H)-он-1-оксиду (1,36 г, 4,86 ммоль) у водному розчині аміаку (13 М розчин, 25 мл) і ТГФ (5 мл) і MeCN (5 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Органічні фази сушать над MgSO₄ і випаровують на роторному випарнику. Сирий продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент EtOAc в гептанах=4:1), одержуючи 177 мг забрудненого продукту. До цієї речовини додають ТГФ (10 мл) і EtOAc (10 мл) і гептани (10 мл). Суміш випаровують на роторному випарнику до тих пір, поки не залишається приблизно 10 мл розчинника, а потім охолоджують на бані з льодом. Осаджується тверда речовина, її збирають і висушують у вакуумі. Вихід сполуки 20 = 0,054 г (5%). Сполука є чистою за LCMS і Н-ЯМР. Температура плавлення: 163-165°C. LC-MS (m/z): 322,1 (MH⁺), t_R=1,03 хв. (метод А). ¹Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,60 (д, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,11 (д, 2H), 6,95 (д, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,97 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,38 (м, 4H), 1,21 (м, 1H).

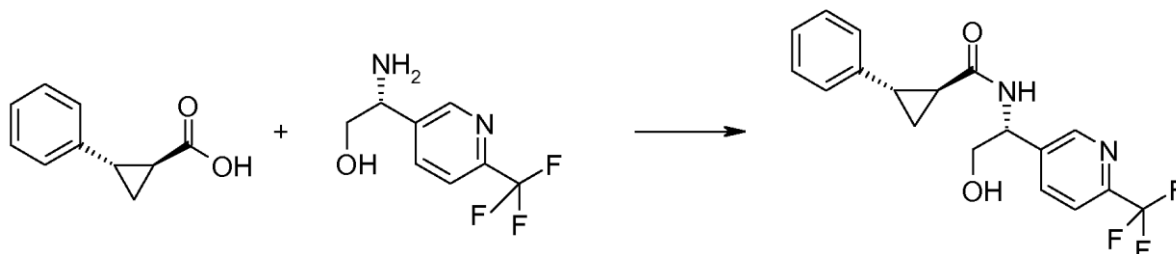
Сполука 21: [(R)-2-Гідрокси-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



Триетиламін (0,384 мл, 2,75 ммоль) додають до суміші транс-2-феніл-1-циклопропанкарбонової кислоти, IM46, (223 мг, 1,38 ммоль) і О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній-гексафторфосфату (522 мг, 1,38 ммоль), суспендованої в ДМФА (2 мл) в невеликій пробірці. Цю пробірку енергійно струшують протягом 30 секунд і потім витримують протягом 5 хвилин. Цю суміш краплями додають до (R)-2-аміно-2-(6-пропоксипіридин-3-іл)етанолу, IM36, (270 мг, 1,4 ммоль), розчиненого в ДМФА (3 мл). Через 1 годину суміш виливають в суміш з EtOAc (40 мл) і насиченого сольового розчину (20 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄ і випаровують до сухого стану. За допомогою флеш-хроматографії (діоксид

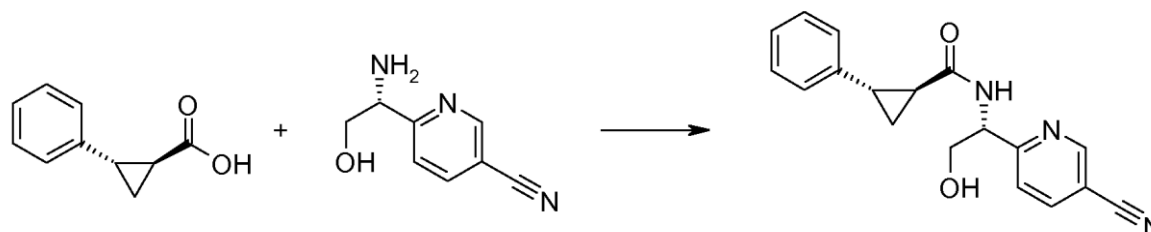
кремнію, 10-100% EtOAc в гептанах) одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,134 г, вихід: 29%). LC-MS (m/z): 341,0 (MH⁺), t_R=1,52 хв. (метод А). ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,04 (уш.с, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,19-7,14 (м, 1H), 7,10 (д, J=7,3 Гц, 2H), 6,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,96-4,90 (м, 1H), 4,88-4,80 (м, 1H), 4,16 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,61-3,49 (м, 2H), 2,23-2,15 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,40-1,32 (м, 1H), 1,23-1,13 (м, 1H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Сполука 22: [(R)-2-Гідрокси-1-(6-трифторметилпіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



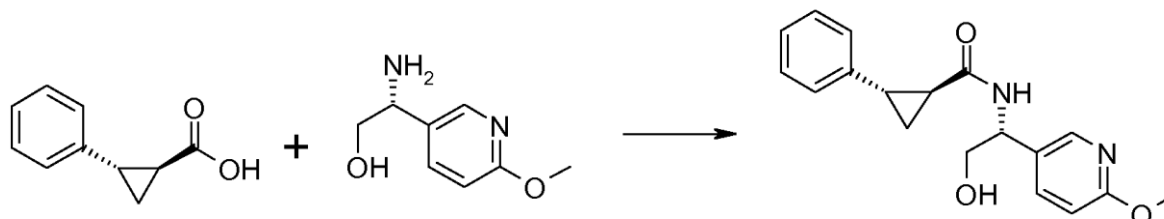
N-(3-Диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (0,39 г, 2,03 ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (0,366 г, 2,71 ммоль) додають до перемішуваної суміші з IM46 (0,22 г, 1,36 ммоль) і комерційно доступного (R)-2-аміно-2-(6-трифторметилпіридин-3-іл)етанолу гідрохлориду (Supplier Netchem Inc., номер за каталогом 517882) (0,494 г, 2,03 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,472 мл, 2,71 ммоль) в ТГФ (20 мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають воду і суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 рази по 80 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують і розчинник випаровують у вакуумі. Сирий продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc в гептанах = 10:1). Вихід сполуки 22 становить 475 мг (78%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,77 (д, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,13 (д, 2H), 5,04 (м, 2H), 3,64 (м, 2H), 2,22 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,37 (м, 1H), 1,37 (м, 1H), 1,23 (м, 1H). LC-MS (m/z): 351,1 (MH⁺), t_R=1,51 хв. (метод А).

Сполука 23: [(R)-1-(5-Ціанопіридин-2-іл)-2-гідроксietил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 22, використовуючи IM46 і комерційно доступний 6-((R)-1-аміно-2-гідроксietил)нікотинонітрил (Supplier Netchem Inc., номер за каталогом 549885). Вихід Сполуки 23 становить 230 мг (61%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,97 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,18 (т, 1H), 7,11 (д, 2H), 5,05-4,95 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,36 (м, 1H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 308,1 (MH⁺), t_R=1,21 хв. (метод А).

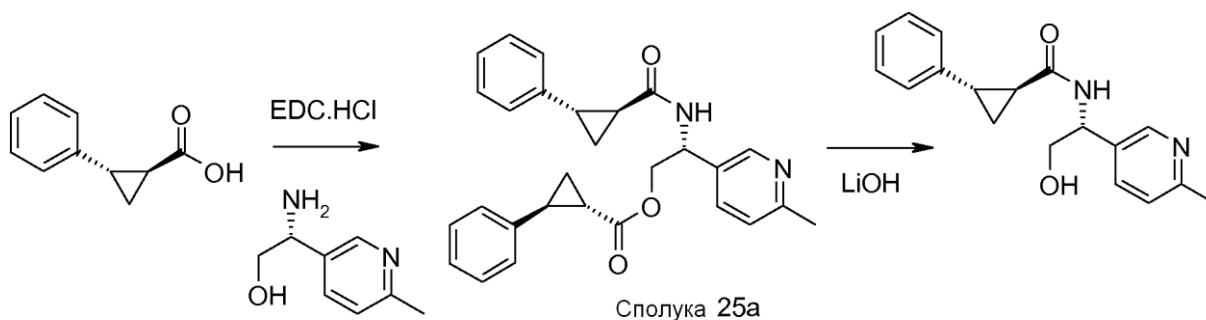
Сполука 24: [(R)-2-Гідрокси-1-(6-метоксипіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 22, використовуючи IM46 і комерційно доступний (R)-2-аміно-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанол (Supplier Netchem Inc., номер за каталогом 517926). Вихід Сполуки 24 становить 763 мг (22%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, 1H), 8,09 (с, 1H),

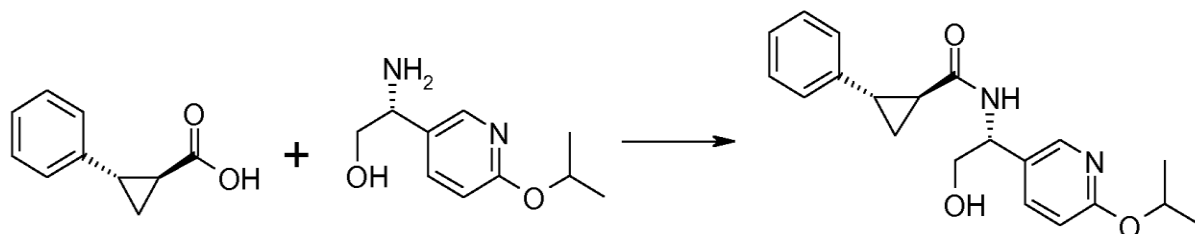
7,63 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,12 (м, 2H), 6,77 (д, 1H), 4,95 (м, 2H), 4,85 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,57 (м, 2H), 2,21 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,37 (м, 1H), 1,19 (м, 1H). LC-MS (m/z): 313,1 (MH⁺), t_R=1,53 хв. (метод А).

Сполука 25: [(R)-2-Гідрокси-1-(6-метилпіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



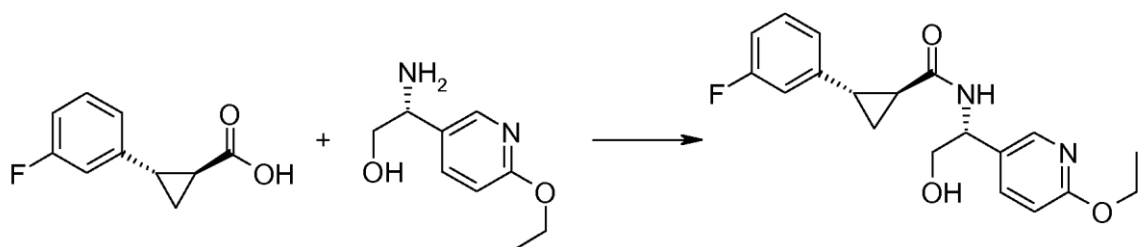
N-(3-Диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (0,316 г, 1,65 ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (0,223 г, 1,65 ммоль) додають до перемішуваної суміші з ІМ46 (0,18 г, 1,1 ммоль) і комерційно доступного (R)-2-аміно-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанолу дигідрохлориду (Supplier Netchem Inc., номер за каталогом 549945) (0,128 г, 1,21 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,575 мл, 3,30 ммоль) в ТГФ (10 мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають воду і суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Органічну фазу випаровують на роторному випарнику, одержуючи 140 мг Сполуки 25а. LC-MS (m/z): 441,4 (MH⁺), t_R=1,44 хв. (метод А). Сполуку 25а розчиняють в ТГФ і додають LiOH (1 М розчин) і суміш перемішують протягом 30 хвилин. Осаджену тверду речовину виділяють шляхом фільтрування і висушують у вакуумі. Вихід Сполуки 25 становить 110 мг (34%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,12 (м, 2H), 6,77 (д, 1H), 4,95 (м, 2H), 4,85 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,57 (м, 2H), 2,21 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,37 (м, 1H), 1,19 (м, 1H). LC-MS (m/z): 297,3 (MH⁺), t_R=0,78 хв. (метод А).

Сполука 26: [(R)-2-Гідрокси-1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи ІМ46 і ІМ37. Вихід Сполуки 26 становить 667 мг (77%). ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,52 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,67 (д, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,92 (т, 1H), 4,83 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,35 (м, 1H), 1,24 (д, 6H), 1,19 (м, 1H). LC-MS (m/z): 341,0 (MH⁺), t_R=1,45 хв. (метод А).

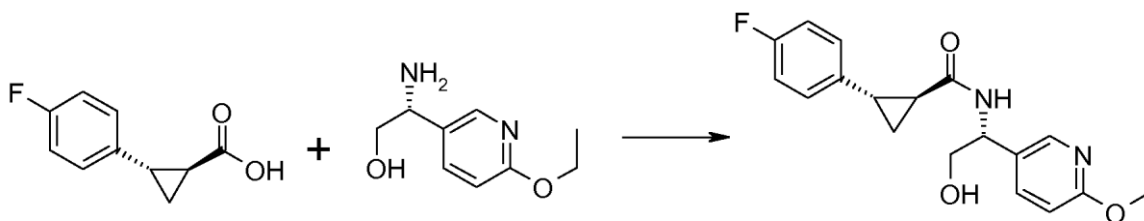
Сполука 27: [(R)-1-(6-Етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи ІМ47 і ІМ38. Вихід Сполуки 27 становить 90 мг (19%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,28 (м,

1H), 6,97 (м, 3H), 6,73 (д, 1H), 4,83 (м, 1H), 4,24 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 2,22 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,37 (м, 1H), 1,28 (т, 3H), 1,22 (м, 1H). LC-MS (m/z): 345,0 (MH⁺), t_R=0,63 хв. (метод В).

Сполука 28: [(R)-1-(6-Етоксипіридин-3-іл)-2-гідрокіетил]амід (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти

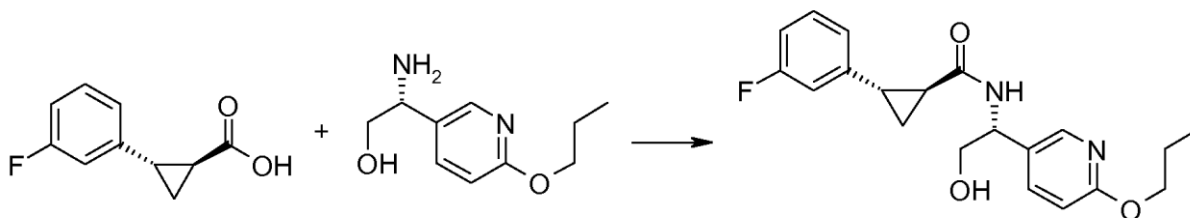


5

Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM48 і IM38. Вихід Сполуки 28 становить 93 мг (54%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,56 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 6,77 (д, 1H), 4,93 (т, 1H), 4,83 (м, 1H), 4,25 (дд, 2H), 3,52 (м, 2H), 2,27 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,30 (м, 4H), 1,15 (м, 1H). LC-MS (m/z): 345,0 (MH⁺), t_R=1,36 хв. (метод А).

10

Сполука 29: [(R)-2-Гідрокси-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти

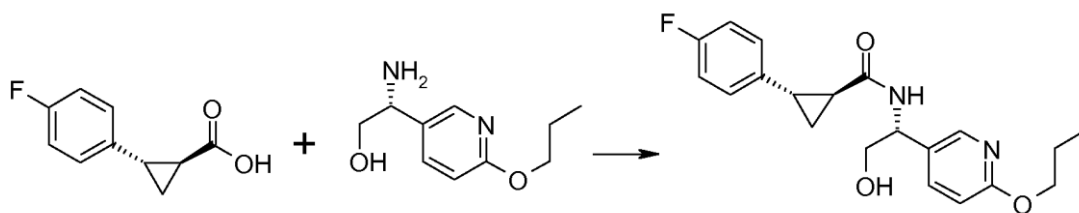


15

Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM47 і IM36. Вихід становить 150 мг (30%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,29 (м, 1H), 6,95 (м, 3H), 6,74 (д, 1H), 4,93 (м, 1H), 4,84 (м, 1H), 4,16 (т, 2H), 3,55 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,37 (м, 1H), 1,25 (м, 1H), 0,93 (т, 3H). LC-MS (m/z): 359,1 (MH⁺), t_R=1,57 хв. (метод А).

20

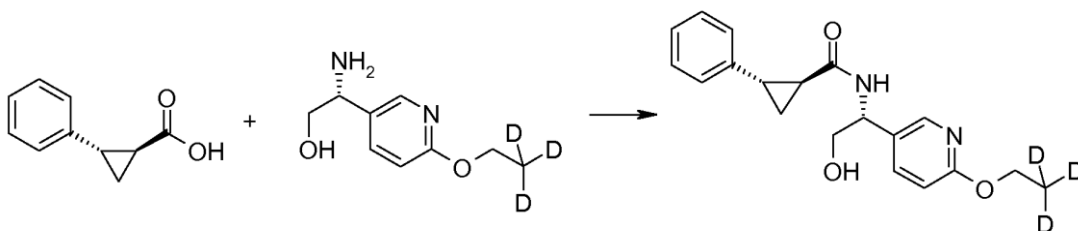
Сполука 30: [(R)-2-Гідрокси-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти



25

Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM48 і IM36. Вихід становить 176 мг (36%). ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,52 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,74 (д, 1H), 4,92 (т, 1H), 4,85 (м, 1H), 4,15 (т, 2H), 3,55 (м, 2H), 2,22 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,70 (м, 2H), 1,34 (м, 1H), 1,18 (м, 1H), 0,92 (т, 3H).

Сполука 31: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)етоксипіридин-3-іл)-2-гідрокіетил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти

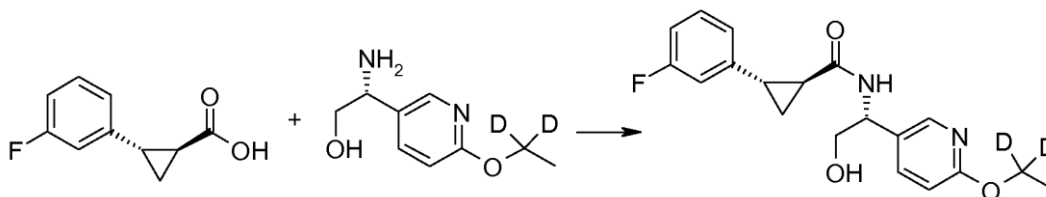


30

Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM46 і IM40. Вихід становить 785 мг (66%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,08

(д, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,27 (м, 1H), 5,05 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,91 (м, 2H), 2,51 (м, 2H), 1,67 (м, 2H), 1,31 (м, 1H). LC-MS (m/z): 330,3 (MH⁺), t_R=1,32 хв. (метод А).

Сполука 32: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти

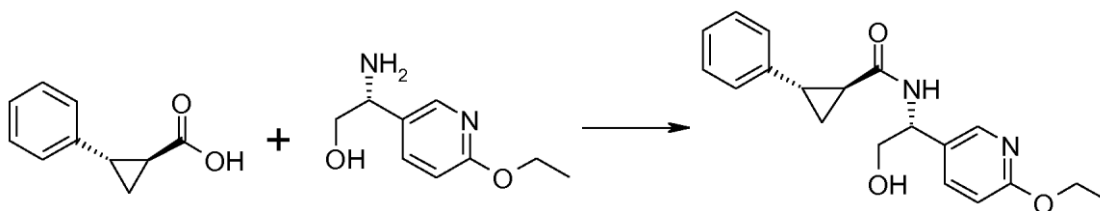


5

Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM47 і IM41. Вихід становить 104 мг (44%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,52 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 6,97 (м, 3H), 6,72 (д, 1H), 4,93 (м, 1H), 4,85 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,22 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,37 (м, 1H), 1,25 (м, 4H). LC-MS (m/z): 347,2 (MH⁺), t_R=0,64 хв. (метод А).

10

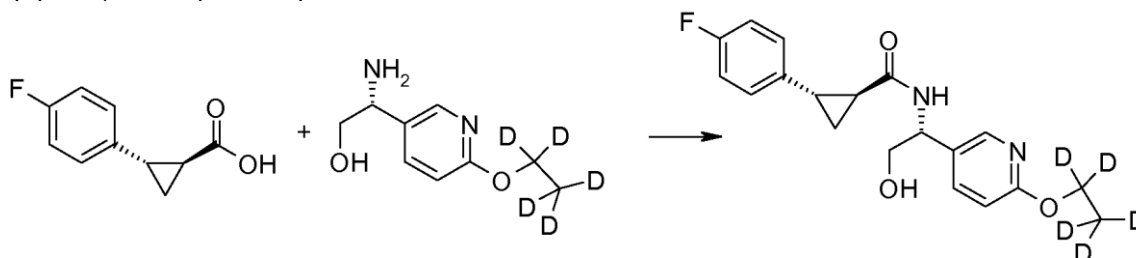
Сполука 33: [(R)-1-(6-Етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



15

Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 22, використовуючи IM46 і IM38. Вихід становить 90 мг (28%). ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,73 (д, 1H), 4,95 (т, 1H), 4,87 (м, 1H), 4,25 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,36 (м, 1H), 1,28 (т, 3H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 327,4 (MH⁺), t_R=0,57 хв. (метод В).

Сполука 34: [(R)-1-(6-(1,1,2,2-d₅)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти

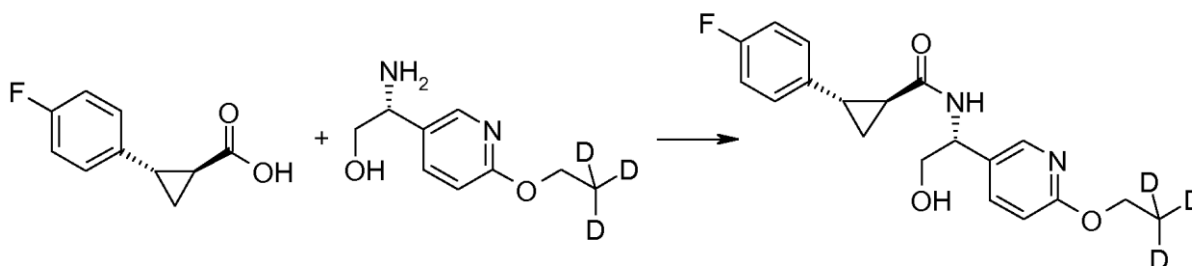


20

Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM48 і IM39. Вихід становить 130 мг (41%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,10 (м, 2H), 6,73 (д, 1H), 4,95 (уш.с, 1H), 4,84 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,22 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), 1,18 (м, 1H). LC-MS (m/z): 350,2 (MH⁺), t_R=1,41 хв. (метод А).

25

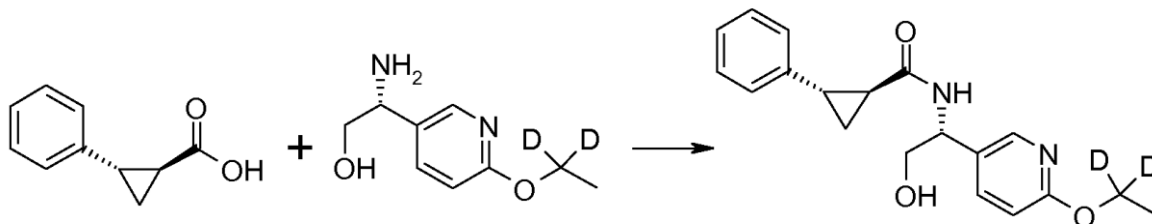
Сполука 35: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM48 і IM40. Вихід становить 144 мг (41%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,10

(м, 2H), 6,73 (д, 1H), 4,97 (уш.с, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,57 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,37 (м, 1H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 347,9 (MH⁺), t_R=1,39 хв. (метод А).

Сполука 36: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти

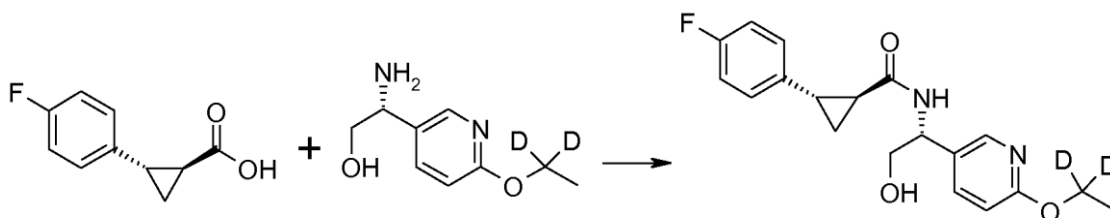


5

Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM46 і IM41. Вихід становить 148 мг (67%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,52 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,72 (д, 1H), 4,94 (т, 1H), 4,85 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,18 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,35 (м, 1H), 1,27 (с, 3H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 329,2 (MH⁺), t_R=0,61 хв. (метод В).

10

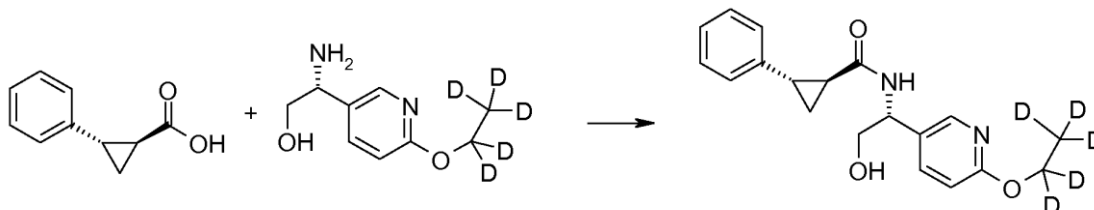
Сполука 37: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM48 і IM41. Вихід становить 123 мг (52%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,52 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,10 (м, 2H), 6,73 (д, 1H), 4,92 (т, 1H), 4,84 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,22 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), 1,28 (с, 3H), 1,18 (м, 1H). LC-MS (m/z): 347,2 (MH⁺), t_R=1,41 хв. (метод В).

15

Сполука 38: [(R)-1-(6-(1,1,2,2-d₅)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти

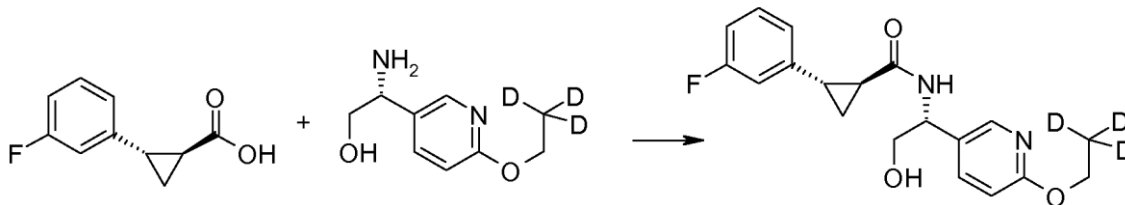


20

Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM46 і IM39. Вихід становить 98 мг (32%). ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,52 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,26 (т, 2H), 7,16 (т, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,72 (д, 1H), 4,93 (т, 1H), 4,83 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,18 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,35 (м, 1H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 332,2 (MH⁺), t_R=0,61 хв. (метод В).

25

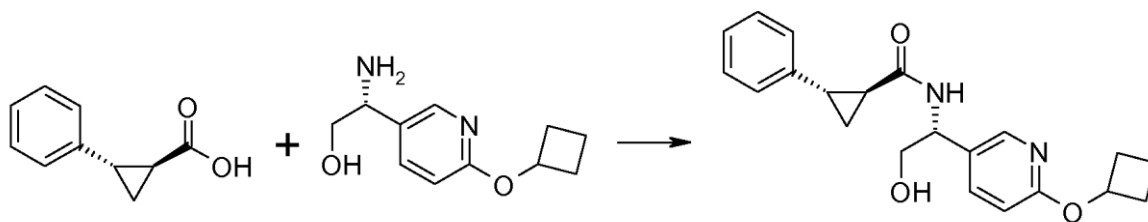
Сполука 39: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM47 і IM40. Вихід становить 101 мг (29%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,0-6,95 (м, 3H), 6,72 (д, 1H), 4,93 (т, 1H), 4,83 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,55 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,37 (м, 1H), 1,27 (м, 1H). LC-MS (m/z): 348,0 (MH⁺), t_R=1,43 хв. (метод А).

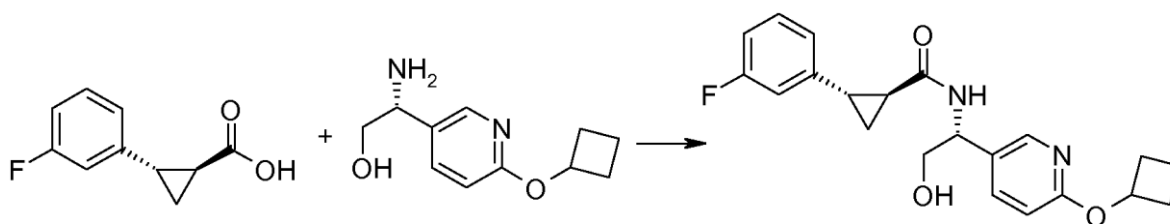
30

Сполука 40: [(R)-1-(6-Циклобутоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



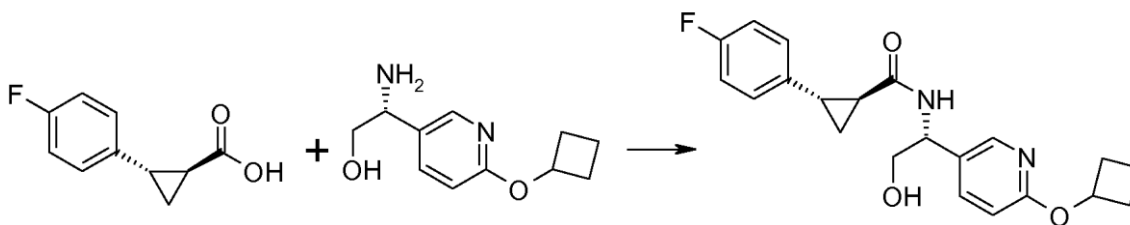
Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM46 і IM44. Вихід становить 53 мг (30%). ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,50 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,71 (д, 1H), 5,09 (м, 1H), 4,90 (т, 1H), 4,82 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,37 (м, 2H), 2,21 (м, 1H), 2,00 (м, 4H), 1,76 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,32 (м, 1H), 1,20 (м, 1H). LC-MS (m/z): 353,1 (MH⁺), t_R=0,70 хв. (метод В).

Сполука 41: [(R)-1-(6-Циклобутоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти



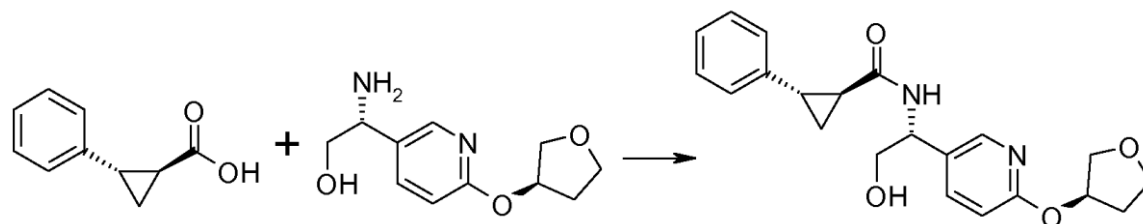
Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM47 і IM44. Вихід становить 38 мг (20%). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,50 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,27 (м, 1H), 6,95 (м, 3H), 6,71 (д, 1H), 5,08 (м, 1H), 4,95 (уш. с, 1H), 4,82 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,37 (м, 2H), 2,22 (м, 1H), 2,02 (м, 4H), 1,75 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,37 (м, 1H), 1,27 (м, 1H). LC-MS (m/z): 371,1 (MH⁺), t_R=0,71 хв. (метод В).

Сполука 42: [(R)-1-(6-Циклобутоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM48 і IM44. Вихід становить 84 мг (45%). ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,50 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,71 (д, 1H), 5,08 (м, 1H), 4,92 (т, 1H), 4,82 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,37 (м, 2H), 2,21 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 4H), 1,75 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,32 (м, 1H), 1,17 (м, 1H). LC-MS (m/z): 371,1 (MH⁺), t_R=0,71 хв. (метод В).

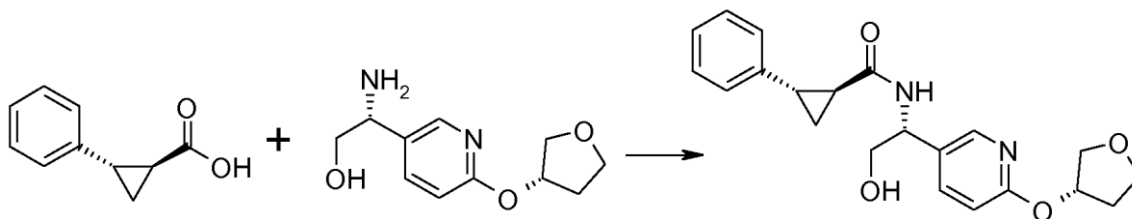
Сполука 43: ((R)-2-Гідрокси-1-{6-[(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]піридин-3-іл}етил)амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM46 і IM43. Вихід становить 1,34 г (60%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,08 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18-7,25 (м, 3H), 7,04-7,06 (м, 2H), 6,68-6,71 (м, 1H), 6,36-6,39 (м, 1H),

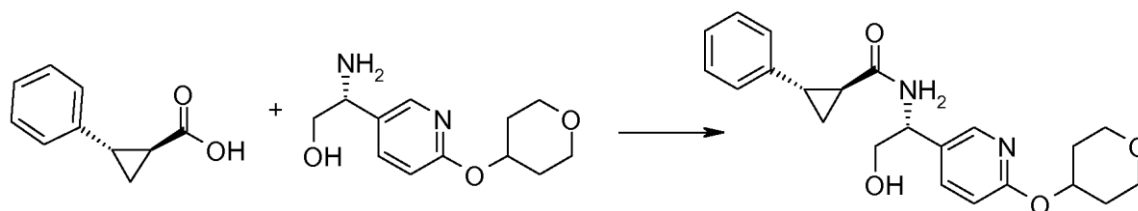
5,50-5,53(м, 1H), 5,04-5,05(м, 1H), 3,88-4,01 (м, 6H), 2,48-2,50 (м, 1H), 2,21-2,26 (м, 1H), 2,11-2,13 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 2H), 1,27-1,31 (м, 1H). LC-MS (m/z): 369,2 (MH⁺), t_R=2,04 хв. (метод WXE-AB01). [α]_D²⁰=178,6° (C=0,2, CHCl₃).

Сполука 44: (1S,2S)-N-[(1R)-2-Гідрокси-1-[6-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]окси-3-піридил]етил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід



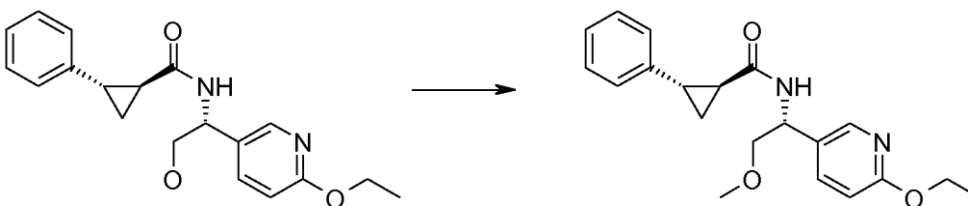
Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM46 і IM42. Вихід становить 2,10 г (50%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,09 (м, 1H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,25-7,27 (м, 1H), 7,20-7,21 (м, 1H), 7,17-7,19 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,70-6,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,34-6,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,50-5,53 (м, 1H), 5,04-5,05 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,94-4,03 (м, 2H), 3,85-3,91 (м, 4H), 2,48-2,50 (м, 1H), 2,21-2,26 (м, 1H), 2,11-2,13 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 2H), 1,27-1,31 (м, 1H). LC-MS (m/z): 369,2 (MH⁺), t_R=2,03 хв. (метод WXE-AB01). [α]_D²⁰=160,9° (C=0,21, CHCl₃).

Сполука 45: {(R)-2-Гідрокси-1-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)піридин-3-іл]етил}амід (1S,2S)-2-((Z)-1-метилпента-2,4-дієніл)циклопропанкарбонової кислоти



Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і IM45. Вихід становить 2,5 г (44%) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР ((400 МГц, CDCl₃): δ 8,09 (с, 1H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,27-7,28 (м, 1H), 7,25-7,26 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,06-7,08 (т, J=4,2 Гц, 2H), 6,70-6,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,34-6,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,18-5,21 (м, 1H), 5,04-5,05 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,62-3,99 (м, 4H), 3,56-3,62 (м, 2H), 2,46-2,50 (м, 1H), 2,01-2,06 (м, 2H), 1,74-1,80 (м, 2H), 1,62-1,70 (м, 2H), 1,27-1,30 (м, 1H). [α]_D²⁰=144,3° (C=0,204 г/100 мл, CHCl₃).

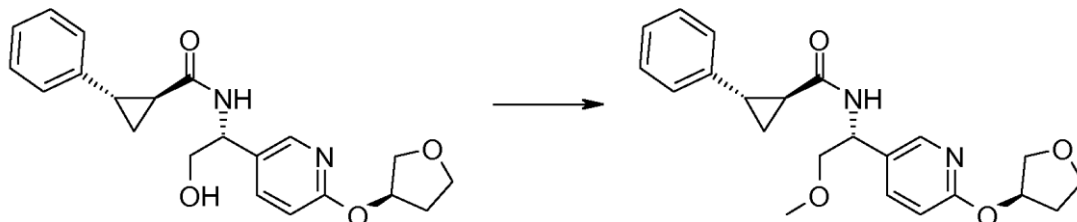
Сполука 46: [(R)-1-(6-Етоксипіридин-3-іл)-2-метоксіетил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



NaH (60%-ва суспензія в мінеральній оливі) (2,06 г, 51,5 ммоль) суспендують в ДМФА і реакційну судину охолоджують на льодяній бані. До суспензії гідриду натрію краплями додають [(R)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (Сполука 33) (15 г, 46 ммоль), розчинений в ДМФА (50 мл), при температурі 5-8°C протягом 20 хвилин. Розчин перемішують протягом 30 хвилин. Краплями додають метилйодид (3,30 мл, 53,0 ммоль), розчинений в ДМФА (25 мл), при температурі 5-12°C протягом 10 хвилин і суміш перемішують при температурі 7-8°C протягом 30 хвилин. Суміш додають до насиченого сольового розчину і екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають додатково кількістю насиченого сольового розчину, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник випаровують. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент EtOAc в гептанах=4:1). Фракції, які містять продукт, збирають і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок повторно розчиняють в ТГФ (50 мл), EtOAc (100 мл) і гептанах (25 мл). Суміш концентрують до кінцевого об'єму 40 мл і охолоджують на льоду. Осідає тверда речовина білого кольору і її

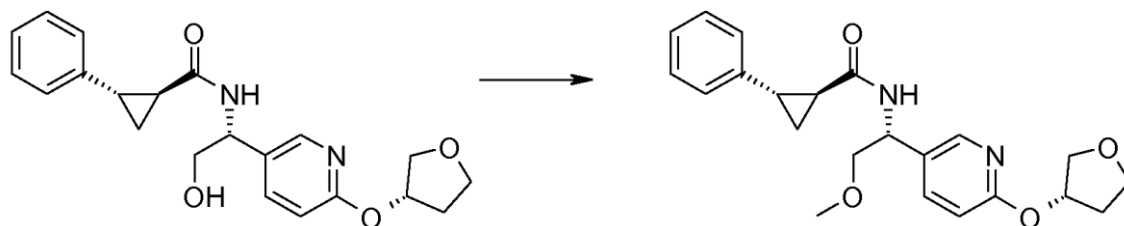
збирають шляхом фільтрування. Вихід: 6,75 г (43%) Сполуки 46. LC-MS (m/z): 341,2 (MH^+), $t_R=0,64$ хв. (метод В). 1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO$) δ 8,62 (д, 1H), 8,08 (уш.с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,74 (д, 1H), 5,05 (м, 1H), 4,26 (м, 2H), 3,55-3,46 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,20 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,38 (м, 1H), 1,29 (т, 3H), 1,20 (м, 1H).

5 Сполука 47: (1S,2S)-N-[(1R)-2-Метокси-1-[6-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]окси-3-піридил]етил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід



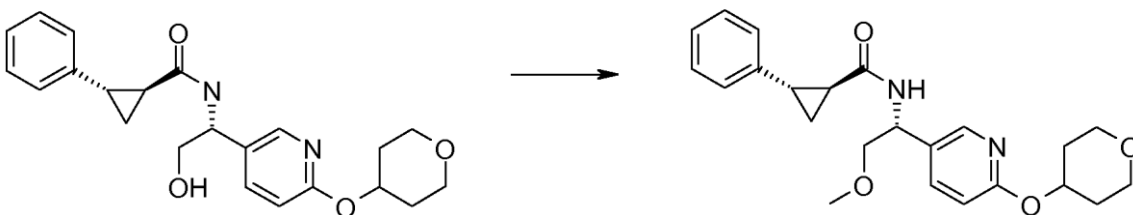
10 Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 46, використовуючи Сполуку 43 (0,90 г). Вихід становить 490 мг (53%) у вигляді твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,12 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54-7,57 (м, 1H), 7,25-7,28 (м, 2H), 7,18-7,21 (м, 1H), 7,05-7,07 (м, 2H), 6,68-6,70 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,37-6,39 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,51-5,54 (м, 1H), 5,10-5,12 (м, 1H), 3,87-4,04 (м, 4H), 3,66-3,69 (м, 1H), 3,60-3,63 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,45-2,46 (м, 1H), 2,21-2,26 (м, 1H), 1,60-1,68 (м, 2H), 1,25-1,28 (м, 1H). LC-MS: $t_R=0,53$ хв. (метод В), $m/z=383,2$ [$M+H$] $^+$. $[\alpha]_D^{20}=188,2^\circ$ ($C=0,176$, $CHCl_3$).

15 Сполука 48: (1S,2S)-N-[(1R)-2-Метокси-1-[6-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]окси-3-піридил]етил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід



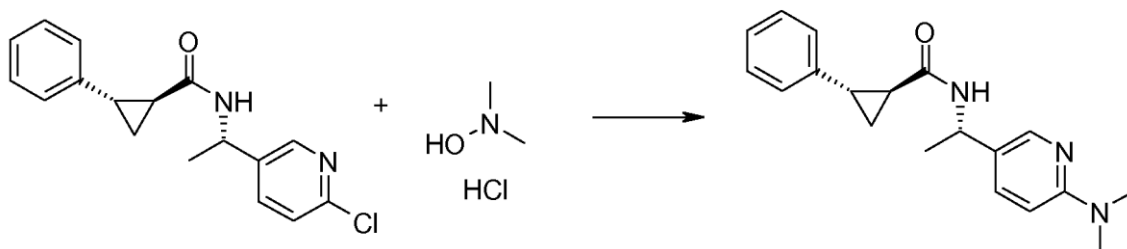
20 Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 46, використовуючи Сполуку 44 (841 мг). Вихід становить 645 мг (44%) у вигляді твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,10-8,11 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54-7,57 (м, 1H), 7,25-7,28 (м, 2H), 7,18-7,21 (м, 1H), 7,05-7,07 (м, 2H), 6,68-6,70 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,37-6,39 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,51-5,54 (м, 1H), 5,10-5,12 (м, 1H), 3,87-4,04 (м, 4H), 3,66-3,69 (м, 1H), 3,60-3,63 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,45-2,46 (м, 1H), 2,21-2,26 (м, 1H), 1,60-1,68 (м, 2H), 1,25-1,28 (м, 1H). LC-MS: $t_R=0,62$ хв. (метод В), $m/z=383,2$ [$M+H$] $^+$. $[\alpha]_D^{20}=162,5^\circ$ ($C=0,225$, $CHCl_3$).

25 Сполука 49: {(R)-2-Метокси-1-[6-(тетрагідропіран-4-ілокси)піридин-3-іл]етил}амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



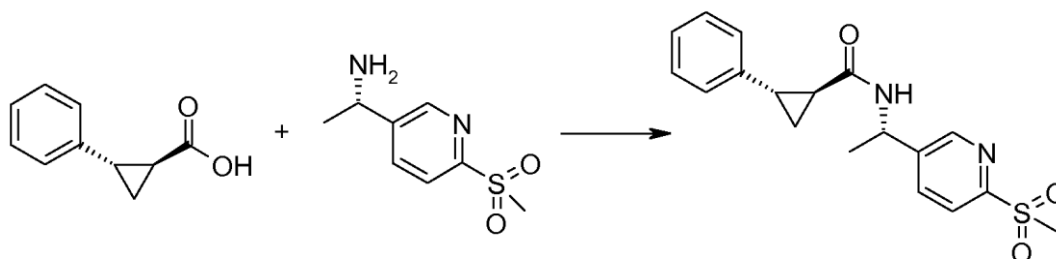
30 Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 46, використовуючи Сполуку 45. Вихід становить 343 мг (20%) у вигляді твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,10-8,11 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54-7,57 (м, 1H), 7,25-7,29 (м, 2H), 7,18-7,21 (м, 1H), 7,05-7,07 (м, 2H), 6,66-6,68 (т, $J=4,2$ Гц, 1H), 6,38-6,40 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,20-5,21 (м, 1H), 5,10-5,12 (м, 1H), 3,94-3,99 (м, 2H), 3,57-3,69 (м, 4H), 3,37 (с, 3H), 2,42-2,49 (м, 1H), 2,02-2,08 (м, 2H), 1,61-1,79 (м, 4H), 1,25-1,28 (м, 1H). $[\alpha]_D^{20}=159,3^\circ$ ($c=0,198$ г/100 мл, $CHCl_3$). LC-MS (m/z): 383,15 (MH^+), $t_R=0,54$ хв. (метод В).

35 Сполука 50: {(S)-1-[6-(Оксетан-3-ілокси)піридин-3-іл]етил}амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



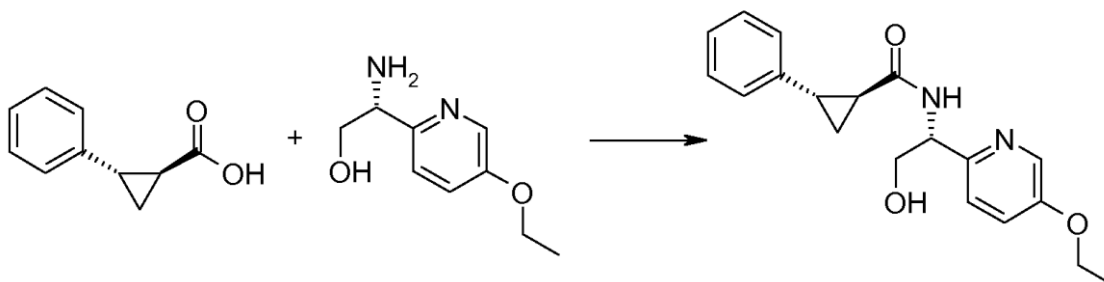
5 [(S)-1-(6-Хлорпіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (Сполука 18) (2,00 г, 6,65 ммоль) розчиняють в ДМФА (40 мл). Додають N,N-диметилгідроксиаміну гідрохлорид (5,00 г, 51,2 ммоль) і карбонат цезію (25 г, 76,7 ммоль) і суміш нагрівають при температурі 95°C протягом 3 діб. Суміш виливають в насичений сольовий розчин і екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO₄) і фільтрують і потім випаровують до сухого стану. Залишок переносять в колонку з силікагелем і елюють за допомогою EtOAc, одержуючи сполуку 50 у вигляді твердої речовини. Цю тверду речовину розчиняють в суміші з ТГФ (10 мл), EtOAc (10
 10 мл) і гептанів (10 мл). Суміш концентрують до об'єму у приблизно 10 мл і цей розчин охолоджують на бані з сумішшю лід/вода. Утворюється осад білого кольору. Тверді речовини збирають шляхом фільтрування і висушують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (0,044 г, вихід: 2%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,43 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,61 (д, 1H), 4,83 (м, 1H), 3,98 (м, 6H), 2,19 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,35 (м, 4H), 1,21 (м, 1H). LC-MS (m/z): 310,2 (MH⁺), t_R=0,46 хв. (метод В). Температура плавлення: 171-181°C.

Сполука 51: [(S)-1-(6-Етансульфонілпіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



20 Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 1, використовуючи IM46 і (S)-1-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)етиламін (одержаний з 1-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)етанону, аналогічно IM24, який одержують з комерційно доступного 5-бром-2-метансульфоніл-піридину, номер за каталогом CAS 98626-95-0). Вихід IM46 становить 1,54 г (68%). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,80 (д, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,12 (д, 2H), 5,08 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,20 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,42 (д, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,22 (м, 1H). LC-MS (m/z): 345,1 (MH⁺), t_R=1,21 хв. (метод А).

Сполука 52: [(R)-1-(5-Етоксипіридин-2-іл)-2-гідроксіетил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти



30 Синтезують аналогічно синтезу Сполуки 21, використовуючи IM46 і (R)-2-аміно-2-(5-етоксипіридин-2-іл)етанол (одержуваний з комерційно доступного 2-бром-5-етоксипіридину; номер за каталогом CAS 42834-01-5, аналогічно IM36). Сполуку 52 далі очищають за допомогою SFC (колонка: Chiralpack OJ 250x30 мм, рухома фаза: надкритичний CO₂/MeOH+NH₄OH=55/45,

швидкість введення 50 мл/хв., температура колонки: 38°C, тиск в насадці: 100 бар, температура насадки дорівнює 60°C, температура випарника дорівнює 20°C, температура тримера дорівнює 25°C, детектор: 220 нм). Вихід = 163 мг. ¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц, TMS): δ 8,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,08-7,31 (м, 6H), 7,06 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,11-5,15 (м, 1H), 4,00-4,08 (м, 3H), 3,87-3,90 (м, 1H), 2,47-2,52 (м, 1H), 1,63-1,76 (м, 3H), 1,43 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,27-1,31 (м, 1H). [α]_D²⁰=182,0° (с=0,234 г/100 мл, EtOH).

Аналізи in vitro

Нікотинний α7-рецептор ацетилхоліну являє собою проникний для кальцію іонний канал, активність якого може бути визначена шляхом надмірної експресії в клітинах ссавців або в ооцитах. Ці два окремі аналізи описано в прикладах 2 і 3, відповідно.

Приклад 2: α7-NNR-потоківий аналіз

Нікотинний α7-рецептор ацетилхоліну являє собою проникний для кальцію іонний канал, активність якого може бути визначена шляхом надмірної експресії в клітинах ссавців або в ооцитах. У цій версії аналізу людський α7-рецептор стабільно експресували в щурячій клітинній лінії GH4C1. Аналіз використовували для ідентифікації позитивних алостеричних модуляторів (PAM) α7-рецептора. Активацію каналу визначали за допомогою навантаження клітин чутливим до кальцію флуоресцентним барвником Calcium-4 (набір для аналізу, що випускається фірмою Molecular Devices) і потім в режимі реального часу визначали зміни флуоресценції після обробки випробовуваними сполуками.

Клітинну лінію ChanClone GH4C1-nAChR-α7 (від фірми Genionics) висівали, виходячи із замороженого початкового розчину, на 384-лункові планшети на культуральні середовища за 2-3 дні до експерименту для одержання приблизно на 80% конфлюентного шару в день експерименту.

Культигування клітин і навантаження барвником

Клітинну культуру розподіляли у планшети розміром "22,5 смx22,5 см" в кількості приблизно 100x10³ клітин на см². Після інкубації протягом чотирьох діб в зволоженому інкубаторі при температурі 37°C і у присутності 5% CO₂ вона "зростала" до конфлюентного на 80-90% шару і клітини збирали.

Культуральне середовище:

500 мл DMEM/F12 (Gibco 31331),
50 мл FBS (Gibco 10091-155, партія 453269FD),
5 мл пірувату натрію (Gibco 11360),
5 мл Пеніциліну/стрептоміцину (Gibco 15140),
0,1 мг/мл G-418 (Gibco 11811-064).

За два або три дні до експерименту клітини висівали у 384-лункові планшети з Greiner bio-one (781946, CELLCOAT, полі-D-лізин, чорний, µClear).

Середовище виливали і планшет промивали PBS і залишали висихати. Додавали 5 мл трипсину, клітини промивали і інкубували (при кімнатній температурі) протягом приблизно 10 секунд. Швидко вводили трипсин і клітини інкубували протягом 2 хвилин при температурі 37°C (якщо клітини ще не відшарувалися). Клітини повторно суспендували в 10 мл культурального середовища і переносили в пробірки ємністю 50 мл.

Клітинну суспензію підраховували (NucleoCounter, повний підрахунок клітин) з перших планшетів для оцінки загальної кількості клітин у всій партії.

Клітини висівали у 384-лункові планшети по 30 мкл на лунку (30000 клітин на лунку), одночасно перемішуючи клітинну суспензію або іншим чином запобігаючи осадженню клітин.

Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 30-45 хвилин.

Планшети поміщали в інкубатор на дві доби (37°C і 5% CO₂).

Завантаження клітин

Завантажувальний буфер являв собою 5% об./об. набору Calcium-4 і 2,5 мМ пробенециду в буфері для аналізу:

190 мл буфера для аналізу,
10 мл розчину з набору,
2 мл 250 мМ пробенециду.

Цей об'єм був достатнім для клітинних планшетів 3x8.

Культуральні середовища видаляли з клітинних планшетів і в кожен лунку додавали 20 мкл завантажувального буфера. Клітинні планшети поміщали на лотки та інкубували протягом 90 хвилин в інкубаторі (37°C). Після цього планшети витримували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, але захищеними від світла.

Тепер клітинні планшети були готові для пропускання через функціональну систему скринінгу лікарського засобу (FDSS).

Буфер для аналізу являв собою HBSS з 20 мМ HEPES, pH=7,4, і 3 мМ CaCl₂.

Аналіз Ca за допомогою FDSS

200 нл 10 мМ розчину сполуки в ДМСО розводили в 50 мкл буфера для аналізу. Кінцеві тест-концентрації у клітинних планшетах становили 20-10-5-2,5-1,25-0,625-0,312-0,156-0,078-0,039 мкМ. Буфер для аналізу і 3 мкМ PNU-120596 використовували для контролю.

Агоніст ацетилхолін додавали в кінцевій концентрації 20 мкМ (приблизно EC₁₀₀).

У FDSS7000 проводили вимірювання Ex480-Em540 з інтервалами в 1 секунду. Базова лінія складалася з 5 рамок до додавання випробовуваних сполук і більше 95 рамок до додавання ацетилхоліну. Вимірювання припиняли через 30 рамок після другого додавання.

Необроблені дані для кожної лунки збирали у вигляді "підрахунку максимальної флуоресценції" в інтервалі 100-131 секунд і у вигляді "підрахунку середньої флуоресценції" в інтервалі 96-100 секунд. Позитивна алостерична модуляція при другому додаванні приводила до посилення агоністичної відповіді з випробовуваною сполукою в порівнянні з агоністом самим по собі.

Результати розраховували у вигляді % модуляції за рахунок випробовуваної сполуки в порівнянні з референтним PNU-120596, прийнятим за 100%. За цими даними будували криві EC₅₀, одержуючи EC₅₀, горб і максимальну стимуляцію.

Показано, що сполуки цього винаходу є РАР α 7-рецептора. Сполуки цього винаходу, охарактеризовані за потоковим аналізом, як правило, мають значення EC₅₀ нижче 20000 нМ або менше, наприклад нижче 10000 нМ. Багато сполук фактично мають значення EC₅₀ нижче 5000 нМ. У таблиці 1 представлені значення EC₅₀ для типових сполук цього винаходу.

Таблиця 1

Сполука	EC ₅₀ (нМ)	Сполука	EC ₅₀ (нМ)	Сполука	EC ₅₀ (нМ)
1	670	19	2400	37	700
2	5600	20	2000	38	970
3	5800	21	640	39	720
4	8100	22	5500	40	890
5	7700	23	7600	41	1600
6	5200	24	5200	42	790
7	960	25	7300	43	2900
8	3700	26	390	44	4600
9	6200	27	390	45	2900
10	1900	28	620	46	460
11	3800	29	860	47	1000
12	1200	30	560	48	1700
13	1600	31	1700	49	1200
14	1600	32	530	50	3200
15	5600	33	1000	51	7200
16	6800	34	700	52	2000
17	3700	35	710		
18	3700	36	1600		

Приклад 3: аналіз α 7-NNR з використанням ооцитів

Експресія nACh $\alpha 7$ -рецепторів у ооцитів *Xenopus*

Ооцити хірургічно видаляли із зрілої самки *Xenopus laevis*, анестезованої за допомогою 0,4% MS-222 протягом 10-15 хвилин. Ооцити потім перетравили при кімнатній температурі протягом 2-3 годин за допомогою 0,5 мг/мл колагенази (тип IA, Sigma-Aldrich) в буфері OR2 (82,5 мМ NaCl, 2,0 мМ KCl, 1,0 мМ MgCl₂ і 5,0 мМ HEPES, pH=7,6). Ооцити, які позбавилися фолікулярного шару, відбирали і інкубували протягом 24 годин в модифікованому сольовому буфері Барта (88 мМ NaCl, 1 мМ KCl, 15 мМ HEPES, 2,4 мМ NaHCO₃, 0,41 мМ CaCl₂, 0,82 мМ MgSO₄, 0,3 мМ Ca(NO₃)₂), доповненому 2 мМ піруватом натрію, 0,1 Один./л пеніциліну і 0,1 мкг/л стрептоміцину. Ооцити стадії IV ідентифікували і ін'єктували за допомогою 4,2-48 нл води, що не містить нуклеазу, що містить 0,1-1,2 нг кРНК, що кодує людські nACh $\alpha 7$ -рецептори, або 3,0-32 нг кРНК, що кодує щурячі nACh $\alpha 7$ -рецептори, і інкубували при температурі 18°C протягом 1-10 діб, коли їх використовували для електрофізіологічних реєстрацій.

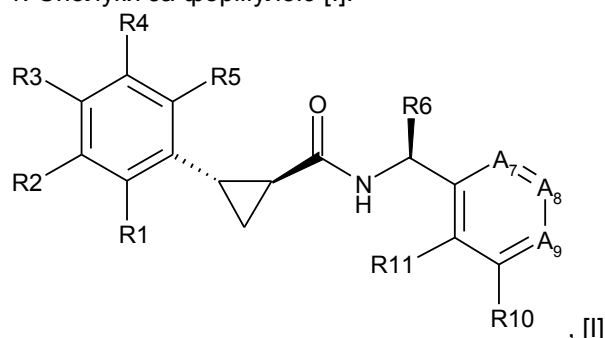
Електрофізіологічні реєстрації nACh $\alpha 7$ -рецепторів, що експресуються у ооцитів

Ооцити використовували для електрофізіологічних реєстрацій через 1-10 діб після ін'єкції. Ооцити поміщали в 1 мл електроліту і перфузували за допомогою буфера Рінгера (115 мМ NaCl, 2,5 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 1,8 мМ CaCl₂, 0,1 мМ MgCl₂, pH=7,5). Клітини протикали закупореними агаром електродами з опором 0,2-1 МОм, що містять 3 М KCl, і з фіксацією напруги при -90 мВ за рахунок підсилювача GeneClamp 500B. Експерименти здійснювали при кімнатній температурі. Ооцити безперервно перфузували за допомогою буфера Рінгера і в перфузаті використовували лікарські засоби. Ацетилхолін (30 мкМ), використовуваний протягом 30 секунд, використовували як стандартний агоніст для активації nACh $\alpha 7$ -рецепторів. У стандартній установці для скринінгу нову випробовувану сполуку (10 мкМ або 30 мкМ) використовували протягом 1 хвилини для попереднього застосування, що дозволяє здійснювати оцінку агоністичної активності, після чого протягом 30 секунд здійснювали сумісне застосування з ACh (30 мкМ), що дозволяє здійснювати оцінку активності ПАМ. У відповідь реакцію щодо сумісного застосування порівнювали з агоністичною відповіддю, що одержували за допомогою тільки ацетилхоліну. Розраховували індуковані лікарським засобом ефекти відносно як максимальної відповіді, так і відповіді на повне навантаження (AUC), таким чином, одержуючи ефект індукованою лікарським засобом ПАМ-активності у вигляді кратної модуляції контрольної відповіді.

Для детальніших досліджень можуть бути побудовані криві доза-відповідь для оцінки максимальної кратної модуляції і значень EC₅₀ як для максимальної відповіді, так і для відповіді на повне навантаження (AUC).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполуки за формулою [I]:



де R1, R2, R3, R4 і R5 вибрані, незалежно один від одного, з H, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₁₋₆-алкокси, ціано і галогену, де вищезгаданий C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл і C₂₋₆-алкініл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з хлору і фтору;

R6 являє собою гідроксиметил;

A7 являє собою C-R7, A8 являє собою N і A9 являє собою C-R9;

R7, R9, R10 і R11 вибрані, незалежно один від одного, з H, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₁₋₆-алкокси, ціано, NR₁₂R₁₃, C₁₋₆-алкілсульфонілу і галогену, де вищезгаданий C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл, C₂₋₆-алкініл або C₁₋₆-алкокси необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з хлору, фтору, C₁₋₆-алкокси, ціано і NR₁₂R₁₃;

R12 і R13 незалежно означають водень, C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл і C₂₋₆-алкініл;

і їх фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, де чотири або більше з R1, R2, R3, R4 і R5 являють собою H.
3. Сполука за п. 1 або 2, де R7, R9, R10 і R11 вибрані, незалежно один від одного, з H, C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, ціано, -N(CH₃)₂, метилсульфонілу, фтору і хлору, де вищезгаданий C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з
- 5 фтору, C₁₋₄-алкокси і ціано.
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R7, R8, R9, R10 і R11 незалежно вибрані з H, C₁₋₄-алкілу, C₂₋₄-алкенілу, C₂₋₄-алкінілу, C₁₋₄-алкокси, ціано і галогену, де вищезгаданий C₁₋₄-алкіл, C₂₋₄-алкеніл, C₂₋₄-алкініл або C₁₋₄-алкокси необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з фтору і C₁₋₄-алкокси.
- 10 5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R7, R10 і R11 усі представляють H.
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R9 вибраний з метилу, C₁₋₄-алкокси або ціано, де вищезгаданий метил необов'язково заміщений C₁₋₄-алкокси або одним або більше атомами фтору.
7. Сполука за п. 1, яка вибрана з:
- 15 21: [(R)-2-гідрокси-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 22: [(R)-2-гідрокси-1-(6-трифторметилпіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 24: [(R)-2-гідрокси-1-(6-метоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової
- 20 кислоти;
- 25: [(R)-2-гідрокси-1-(6-метилпіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 26: [(R)-2-гідрокси-1-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 25 27: [(R)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 28: [(R)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 29: [(R)-2-гідрокси-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 30 30: [(R)-2-гідрокси-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]аміду (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 31: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 35 32: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 33: [(R)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 34: [(R)-1-(6-(1,1,2,2-d₅)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 40 35: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 36: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 45 37: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 38: [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 39: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 50 40: [(R)-1-(6-циклобутоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;
- 41: [(R)-1-(6-циклобутоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 55 42: [(R)-1-(6-циклобутоксипіридин-3-іл)-2-гідроксіетил]аміду (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти
- і фармацевтично прийнятних солей будь-якої з цих сполук.
8. Сполука за п. 1, яка являє собою
- 21: [(R)-2-гідрокси-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової
- 60 кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль.

9. Сполука за п. 1, яка являє собою
27: [(R)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксietил]амід (1S,2S)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль.
10. Сполука за п. 1, яка являє собою
5 28: [(R)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксietил]амід (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль.
11. Сполука за п. 1, яка являє собою
30: [(R)-2-гідрокси-1-(6-пропоксипіридин-3-іл)етил]амід (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль.
- 10 12. Сполука за п. 1, яка являє собою
33: [(R)-1-(6-етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксietил]амід (1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль.
13. Сполука за п. 1, яка являє собою
35: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)етоксипіридин-3-іл)-2-гідроксietил]амід (1S,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль.
- 15 14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 для застосування як лікарського засобу.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 для застосування при лікуванні захворювання або розладу, вибраного з психозу; шизофренії; когнітивних розладів; когнітивного погіршення, пов'язаного з шизофренією; розладу дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD); розладів аутичного спектра, хвороби Альцгеймера (AD); легкого когнітивного погіршення (MCI); пов'язаного з віком погіршення пам'яті (AAMI); сенільної деменції; пов'язаної зі СНІДом деменції; хвороби Піка; пов'язаної із тільцями Леві деменції; пов'язаної із синдромом Дауна деменції; хвороби Гентінгтона; хвороби Паркінсона (PD); obsесивно-компульсивного розладу (OCD); травматичного пошкодження головного мозку; епілепсії; посттравматичного стресу; синдрому Верніке-Корсакова (WKS); посттравматичної амнезії; когнітивних дефіцитів, пов'язаних з депресією; діабету, контролю маси, запальних розладів, ослабленого ангиогенезу; бічного аміотрофічного склерозу і болю.
- 20 16. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 для застосування сумісно або послідовно з терапевтично ефективною кількістю сполуки, вибраної з переліку, що складається з інгібіторів ацетилхолінергетичної системи; антагоністів глутаматного рецептора; інгібіторів транспорту дофаміну; інгібіторів транспорту норадреналіну; D2-антагоністів; часткових агоністів D2; PDE10-антагоністів; 5-HT_{2A}-антагоністів; 5-HT₆-антагоністів; KCNQ-антагоністів; літію; блокаторів натрієвого каналу і енансєрів передачі сигналу GABA, при лікуванні захворювання або розладу за п. 15.
- 30 17. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-13 і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або ексципієнтів.
- 35 18. Набір, що включає сполуку за будь-яким з пп. 1-13 разом з другою сполукою, вибраною з переліку, що складається з інгібіторів ацетилхолінергетичної системи; антагоністів глутаматного рецептора; інгібіторів транспорту дофаміну; інгібіторів транспорту норадреналіну; D2-антагоністів; часткових агоністів D2; PDE10-антагоністів; 5-HT_{2A}-антагоністів; 5-HT₆-антагоністів; KCNQ-антагоністів; літію; блокаторів натрієвого каналу і енансєрів передачі сигналу GABA.
- 40

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601