

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011139154/04, 26.02.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
26.02.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
26.02.2009 US 61/155,791

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2013 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 10.02.2014 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 5919784 A1, 06.07.1999. WO 2005092841  
A1, 06.10.2005. RU 2194044 C2, 10.12.2002.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 26.09.2011(86) Заявка РСТ:  
US 2010/025687 (26.02.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/099502 (02.09.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

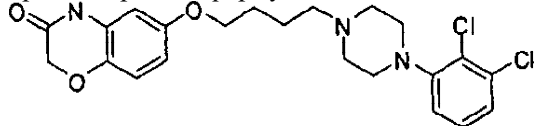
(72) Автор(ы):

**БХАТ Лаксминараян (US),  
МОХАПАТРА Прабху Прасад (US),  
АДИЕЙ Коуакоу (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**РИВАЙВА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.  
(US)**(54) КОМПОЗИЦИИ, СИНТЕЗ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
АРИЛПИПЕРАЗИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к производному  
арилпиперазина формулы

Соединение 14b

его фармацевтически приемлимым солям, а

также его дейтерированной форме,  
обладающее аффинностью в отношении  
рецепторов D2, 5-HT1A и 5-HT2A. Соединение  
может быть использовано для лечения  
шизофрении и родственных психотических  
расстройств, таких как острое маниакальное  
расстройство, биполярное расстройство,  
аутическое расстройство и депрессия. 4 н. и 3  
з.п. ф-лы, 14 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

**C07D 413/12** (2006.01)**A61K 31/538** (2006.01)**A61P 25/18** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2011139154/04, 26.02.2010**(24) Effective date for property rights:  
**26.02.2010**

Priority:

(30) Convention priority:  
**26.02.2009 US 61/155,791**(43) Application published: **10.04.2013 Bull. 10**(45) Date of publication: **10.02.2014 Bull. 4**(85) Commencement of national phase: **26.09.2011**(86) PCT application:  
**US 2010/025687 (26.02.2010)**(87) PCT publication:  
**WO 2010/099502 (02.09.2010)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

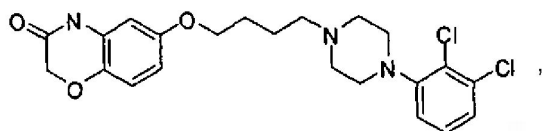
**BKhAT Lakshminarajan (US),  
MOKhAPATRA Prabkhu Prasad (US),  
ADIEJ Kouakou (US)**

(73) Proprietor(s):

**RIVAIVA FARMAS'JuTIKALS, INK. (US)****(54) COMPOSITIONS, SYNTHESIS AND METHODS OF APPLYING ARYLPIPERAZINE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to arylpiperazine  
derivative of formula

its pharmaceutically acceptable salts, as well as to its deuterated form, possessing affinity with respect to D2, 5-HT1A and 5-HT2A receptors.

EFFECT: compound can be used for treatment of schizophrenia and related psychotic disorders, such as acute maniacal disorder, bipolar disorder, autistic disorder and depression.

7 cl, 14 ex

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По этой заявке испрашивается приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 61/155791, поданной 26 февраля 2009 года, полное содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте путем ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композициям производных арилпиперазина, синтезу производных арилпиперазина и способам применения производных арилпиперазина. В частности, настоящее изобретение относится к синтезу, композициям и способам применения арилпиперазина, основанных на соединениях, которые пригодны для фармакологического лечения шизофрении и сходных психотических расстройств, таких как острое маниакальное расстройство, биполярное расстройство, аутическое расстройство и депрессия.

Предшествующий уровень техники

Препараты, используемые для лечения психических расстройств, называются антипсихотиками. Типичные антипсихотики (иногда их называют традиционными антипсихотиками) представляют собой класс первого поколения антипсихотических лекарств, они использовались для лечения психотических расстройств, включая шизофрению. Типичные антипсихотики включают хлорпромазин (THORAZINE®), флуфеназин (PROLIXIN®), галоперидол (HALDOL®), тиотиксен (NAVANE®), трифтазин (STELAZINE®), перфеназин (TRILAFON®) и тиоридазин (MELLARIL®). Второе поколение антипсихотиков, введенное в употребление в 1990-х, называется атипичными антипсихотиками. По сравнению с первым поколением антипсихотиков, атипичные антипсихотики оказались в равной степени эффективными в снижении позитивных симптомов, таких как галлюцинации и иллюзии, но могут действовать лучше, чем типичные антипсихотики, в снятии негативных симптомов шизофрении, таких как апатия, абстиненция, эмоциональная депрессия и тому подобное. Атипичные антипсихотики, имеющие клиническое применение в настоящее время, включают арипипразол (ABILIFY®), клозапин (CLOZARIL®), рисперидон (RISPERDAL®), оланзапин (ZYPREXA®), кветиапин (SEROQUEL®) и zipрасидон (GEODON®).

Атипичные антипсихотики обладают пониженной предрасположенностью к вызыванию экстрапирамидальных симптомов (ЭПС) и поздней дискинезии (ПД), чем типичные антипсихотики. Дополнительные преимущества, связанные с атипичными антипсихотиками, включают улучшенное лечение негативных симптомов, улучшенную совместимость, возможные преимущества по отношению к когнитивным расстройствам и меньшие скорости рецидива. Тем не менее, внутри класса атипичных антипсихотиков существуют различия как в эффективности, так и в побочных эффектах. Клозапин не вызывает ЭПС и, несомненно, более эффективен, чем все другие антипсихотики, используемые до настоящего времени. Тем не менее, это изменяющее из-за побочных эффектов уклад жизни лекарство используется при непрерывном медицинском наблюдении, в некоторых странах, при агранулоцитозе. Это заметно ограничило его использование. Другими атипичными антипсихотиками с наибольшими значениями эффективности характеристик являются рисперидон и оланзапин. Эти лекарства на сегодняшний день являются наиболее часто используемыми антипсихотиками первой линии. Это обосновано тем, что они являются более эффективными клинически, чем традиционные лекарства, и гораздо более удобными в использовании, чем клозапин. Тем не менее, как рисперидон, так и оланзапин ограничиваются побочными эффектами. Рисперидон вызывает повышение

уровня пролактина, увеличение веса и дозозависимый ЭПС. Использование оланзапина связывают с гораздо большим увеличением веса в дополнение к нарушению липидного и глюкозного обмена. Кетиапин и zipрасидон могут быть более безопасной альтернативой рисперидону и оланзапину, но оказалось, что эти  
 5 лекарства не настолько клинически эффективны, как другие атипичные антипсихотики. Арипипразол является одним из нового поколения атипичных антипсихотических лекарств, одобренным FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами) для лечения шизофрении в ноябре 2002 года (Satyanarayana,  
 10 C. et al. WO 2006/030446; Tsujimori, H. et al. WO 2004/063162; Salama, P. et al. WO 2004/099152; Wikstorm, H. et al. WO 2003/064393). Оно было одобрено для лечения острого маниакального расстройства и комплексных приступов, связанных с биполярным аффективным расстройством, в марте 2005 года. Арипипразол не сильно отличается от других атипичных антипсихотиков в эффекте лечения, эффективности и  
 15 переносимости.

Атипичные антипсихотики все больше и больше используются по отношению к детям и подросткам для множества психиатрических состояний. Состояния, при которых прописываются атипичные антипсихотики, включают биполярное  
 20 расстройство, психотическую депрессию, шизофрению, прогрессирующие расстройства развития, синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), оппозиционное расстройство неповиновения (ОРН) и нарушение поведения. Также они используются симптоматически для лечения приступа сильного гнева, бессонницы и анорексии. Оказывается, что у более молодых пациентов имеется больший риск неблагоприятных эффектов, связанных с лечением атипичными антипсихотиками,  
 25 особенно набор веса и вызванный лекарствами сахарный диабет.

В целом, атипичные антипсихотики имеют много побочных эффектов, общие с типичными антипсихотиками, включая седативный эффект, акатизию, увеличение веса, экстрапирамидальный симптом (EPS) и позднюю дискинезию, более длительный  
 30 практический опыт с ними продемонстрировал, что необходимо принимать во внимание дополнительные риски, такие как метаболический синдром и удлинение интервала QTc. Известно, что удлинение интервала QTc обладает потенциальной подверженностью образования летальной аритмии сердца из-за полиморфной  
 35 желудочковой тахикардии типа “пируэт” (TdP). Лекарство, вызвавшее неблагоприятные метаболические эффекты, такие как набор веса, нарушение обмена липидов и сахарный диабет, было идентифицировано, как главный фактор риска для различных медицинских расстройств, которые могут быть в некоторой степени  
 40 ответственны за повышенные уровни болезненности и смертности психотических пациентов, подвергнувшихся лечению атипичными антипсихотиками.

Фармакология, не направленная на мишени, и межлекарственные взаимодействия преимущественно ответственны за большинство неблагоприятных побочных  
 45 эффектов, связанных с атипичными антипсихотиками. Все атипичными антипсихотическими лекарствами, используемые в настоящее время для лечения шизофрении и родственных психотических расстройств, обладают низкой селективностью по отношению к мишеням для терапевтического воздействия. Например, сообщается, что одно из наиболее часто прописываемых атипичных  
 50 антипсихотических лекарств оланзапин и наиболее эффективное атипичное антипсихотическое лекарство клозапин обладают значительной активностью по отношению к более чем 12 рецепторам, таким как дофаминовый ( $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  и  $D_4$ ), серотониновый ( $5\text{-HT}_{2A}$ ,  $5\text{-HT}_{2C}$ ,  $5\text{-HT}_6$  и  $5\text{-HT}_7$ ), адренергический (альфа 1 и альфа 2),

гистаминовый ( $H_1$ ), мускариновый ( $M_1$ ), рецепторы переносчика дофамина (ДОП) и переносчика норэпинефрина (НЭП) (Miyamoto et al., *Molecular Psychiatry*, 2005, 10, 79). Также сообщается, что другие одобренные FDA атипичные антипсихотики, такие как  
 5 рisperидон и арипипразол, обладают значительной активностью по отношению к более чем девяти рецепторам, упомянутым ранее. Текущее исследование предполагает, что соединения, проявляющие активность по отношению к дофаминовому ( $D_2$ ) и серотониновому ( $5-HT_{1A}$  и  $5-HT_{2A}$ ) рецепторам, могут проявлять желаемый эффект (Snyder, S.H., *Nature* 2008, 452, 38-39; Di Pietro, N. C., Seamans, J.K.,  
 10 *Pharmacopsychiatry* 2007, 40(S1), S27-S33; Stark, A.D. et al., *Psychopharmacology* 2007, 190, 373-382) притом, что соединения, проявляющие активность по отношению к другим рецепторам, подобным серотониновому,  $5HT_{2c}$ , гистаминовому ( $H_1$ ) И адренергическому (альфа 1), могут вызывать неблагоприятные эффекты, такие как  
 15 аритмия сердца.

Несмотря на то, что атипичные антипсихотики (арипипразол, клозапин, рisperидон, оланзапин, кветиапин и zipрасидон), находящиеся в клиническом применении в настоящее время, проявляют значительные улучшения в лечении людей с шизофренией, существует потребность в новых психотропных лекарствах с  
 20 улучшенным профилем безопасности.

Вследствие этого, разработка нового антипсихотика, который обладает улучшенной терапевтической избирательностью по отношению к мишени, чем доступные на сегодняшний день методы лечения, может обеспечить эффективные и  
 25 более безопасные лекарственные средства для лечения шизофрении и родственных психотических расстройств.

### **Сущность изобретения**

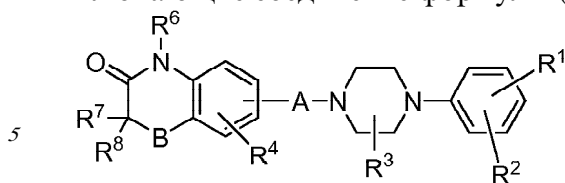
Настоящее изобретение предлагает соединения, синтез соединений, композиции и способы применения соединений для лечения шизофрении и родственных  
 30 психотических расстройств, таких как острый маниакальный синдром, биполярное расстройство, аутическое расстройство и депрессия, где соединения являются производными арилпиперазина. Настоящее изобретение предлагает способ синтеза таких арилпиперазиновых соединений. Настоящее изобретение также предлагает  
 35 способы применения основанных на арилпиперазине атипичных антипсихотиков и композиций. Настоящее изобретение также предлагает способы применения основанных на арилпиперазине атипичных антипсихотиков для лечения шизофрении и родственных психотических расстройств, таких как острый маниакальный синдром, биполярное расстройство, аутическое расстройство и депрессия.

Соединения настоящего изобретения обеспечивают следующее поколение новых антипсихотиков, которые чрезвычайно эффективны и более безопасны для лечения шизофрении. Они обеспечивают преимущество, заключающееся в том, что они  
 40 обладают исключительно выгодными фармакологическими, метаболическими и фармакокинетическими профилями. Соединения настоящего изобретения  
 45 разработаны:

- 1) для проявления аффинности по отношению к рецептору дофамина 2 ( $D_2$ );
- 2) для проявления аффинности по отношению к рецептору серотонина 1A ( $5-HT_{1A}$ );
- 3) для проявления аффинности по отношению к рецепторам серотонина 2A ( $5-$   
 50  $HT_{2A}$ );
- 4) для образования терапевтически неактивного или наименее активного метаболита(ов).

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает производные арилпиперазина,

включающие соединение формулы (1):



Формула 1

где:

10 А представляет собой  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-(CH_2)_n-$ ,  $-S-(CH_2)_n-$ ,  $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-NH-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-S-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$ ,  $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$  или  $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$ , где n означает целое число от 1 до 7;

В представляет собой O, S, S(O)(O) или  $NR^5$ ; и

20 Каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, ацилалкилоксикарбонил, ацилоксиалкилоксикарбонил, ацилалкилоксикарбониламино, ацилоксиалкилоксикарбониламино, алкокси, алкоксикарбонил, алкоксикарбониалкокси, алкоксикарбониалкиламино, алкилсульфинил, алкилсульфонил, алкилтио, амино, алкиламино, арилалкиламино, диалкиламино, арилалкокси, арилалкоксикарбониалкокси, арилалкоксикарбониалкиламино, арилоксикарбонил, арилоксикарбониалкокси, арилоксикарбониалкиламино, карбокси, карбамоил, карбамат, карбонат, циано, галоген, гетероарилоксикарбонил, гидроксид, фосфат, фосфонат, сульфат, сульфонат или сульфонамид, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  и А могут быть необязательно замещены изотопами, которые включают, но не ограничиваются этим,  $^2H$  (дейтерий),  $^3H$  (тритий),  $^{13}C$ ,  $^{36}Cl$ ,  $^{18}F$ ,  $^{15}N$ ,  $^{17}O$ ,  $^{18}O$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$  и  $^{35}S$ ;

или его фармацевтически приемлемую соль, рацемат или диастереомерную смесь.

В одном аспекте изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения настоящего изобретения.

40 В одном аспекте изобретения описаны способы лечения психотических расстройств, шизофрении, острого маниакального расстройства, биполярного расстройства, аутического расстройства или депрессии, включающие введение нуждающемуся в этом пациенту соединений настоящего изобретения.

45 В одном аспекте изобретения соединения настоящего открытия применяются для лечения психотических расстройств, шизофрении, биполярного расстройства, острого маниакального расстройства, аутического расстройства или депрессии.

50 В одном аспекте изобретения соединения настоящего описания применяются для изготовления лекарственных средств для использования при лечении психотических расстройств, шизофрении, биполярного расстройства, острого маниакального синдрома, аутического расстройства или депрессии, которыми лечат психотические расстройства, шизофрению, биполярное расстройство, острый маниакальный синдром, аутическое расстройство или депрессию.

## Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к синтезу, композициям и способам применения производных арилпиперазина, которые пригодны для лечения шизофрении и родственных психотических расстройств, таких как острый маниакальный синдром, биполярное расстройство, аутическое расстройство и депрессия. Настоящее изобретение предлагает соединения, композиции и способы фармакологического лечения шизофрении и родственных психотических расстройств, таких как острый маниакальный синдром, биполярное расстройство, аутическое расстройство и депрессия.

### Определения

Если дополнительно не оговорено, то следующие термины, использованные в этой заявке, включая описание изобретения и формулу изобретения, имеют определения, приведенные далее. Любые термины, не имеющие прямого определения в настоящем документе, должны восприниматься как имеющие значения, обычно связываемые с ними, как это предполагается в области настоящего открытия.

Необходимо отметить, что в используемом описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения единственное число включает и множественное число, если в контексте не определяет однозначно противоположное.

Описание стандартных химических терминов рассматривается в справочных изданиях, включая Carey and Sundberg (1992) "Advanced Organic Chemistry 3<sup>rd</sup> Ed." Vols. A and B, Plenum Press, New York. В практическом осуществлении настоящего изобретения будут использованы, если не оговорено противоположное, общепринятые способы масс-спектрометрии, химии белка, биохимии, технологии рекомбинантных ДНК и фармакологии, в рамках компетентности специалиста в данной области техники. Композиции и рецептуры, описанные в настоящем изобретении, могут быть применены с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов и солей, предоставленных в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (18<sup>th</sup> Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)).

Термин "соединения изобретения" относится к соединениям, описываемым формулой (1) как изложено в настоящем изобретении. Соединения изобретения могут быть идентифицированы по их химической структуре и/или химическому названию. При несоответствии химической структуры и химического названия химическая структура является определяющей при идентификации соединения. Соединения изобретения могут содержать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, возможно наличие стереоизомеров, таких как изомеры по двойной связи (т.е. геометрические изомеры), энантиомеры и диастереоизомеры. Таким образом, химические структуры, показанные в настоящем документе, охватывают все возможные энантиомеры и стереоизомеры всех проиллюстрированных соединений, включая стереоизометрически чистую форму (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую или диастереоизометрически чистую) и энантиомерные и стереоизомерные смеси. Энантиомерные и стереоизомерные смеси могут быть разделены на составляющие их энантиомеры и стереоизомеры с использованием технологий разделения или технологии хирального синтеза, хорошо известных специалистам в данной области. Соединения настоящего изобретения могут также существовать в других таутомерных формах, включая енольную форму, кето-форму и их смесь. Соответственно, химические структуры, показанные здесь, охватывают все возможные таутомерные формы приведенных соединений. Соединения настоящего изобретения могут также включать изотопно-

меченные соединения, где один или несколько атомов имеют атомную массу, отличную от атомной массы, обычно обнаруживаемой в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в состав соединений изобретения, включают, но не ограничены этим,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ . Дополнительно должно быть понятно, что когда проиллюстрированы компоненты структуры соединений изобретения, скобки показывают точку присоединения компонента структуры к остальной части молекулы.

Термин "композиция изобретения" относится к, по меньшей мере, одному соединению изобретения и фармацевтически приемлемой основе, в которой соединения вводятся пациенту. При введении пациенту соединения изобретения вводятся в выделенной форме, что означает отделенной от синтетической органической реакционной смеси.

Термин "алкил" относится к насыщенному или ненасыщенному, разветвленному, линейному или циклическому моновалентному углеводородному радикалу, полученному посредством удаления одного водородного атома от одного углеродного атома в исходном алкане, алкене или алкине. Типичные алкильные группы включают, но не ограничиваются этим, метил; этилы, такие как этанил, этенил, этинил; пропилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил, циклопропан-1-ил, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), циклопроп-1-ен-1-ил, циклопроп-2-ен-1-ил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил, и т.д.; бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метил-пропан-1-ил, 2-метил-пропан-2-ил, циклобутан-1-ил, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил, и т.д.; и тому подобное.

Более того, подразумевается, что термин "алкил" включает радикалы, имеющие любую степень или уровень насыщенности, т.е. группы, имеющие исключительно одинарные связи углерод-углерод, группы, имеющие одну или несколько двойных связей углерод-углерод, группы, имеющие одну или несколько тройных связей углерод-углерод, группы, имеющие смеси одинарных, двойных и тройных связей углерод-углерод. Когда подразумевается конкретный уровень насыщения, используются выражения "алканил", "алкенил" и "алкинил". Предпочтительно алкильная группа содержит 1-20 углеродных атомов, более предпочтительно, от 1 до 10 углеродных атомов.

Термин "алканил" относится к насыщенному разветвленному, линейному или циклическому алкильному радикалу, полученному посредством удаления одного атома водорода от одного углеродного атома исходного алкана. Типичные алканильные группы включают, но не ограничиваются этим, метанил; этанил; пропанилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил (изопропил), циклопропан-1-ил, и т.д.; бутанилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил (втор-бутил), 2-метил-пропан-1-ил (изобутил), 2-метил-пропан-2-ил (трет-бутил), циклобутан-1-ил, и т.д.; и тому подобное.

Термин "алкенил" относится к ненасыщенному разветвленному, линейному или циклическому алкильному радикалу, имеющему, по меньшей мере, одну двойную связь углерод-углерод, полученному посредством удаления одного атома водорода от одного углеродного атома исходного алкена. Группы могут быть как в цис-, так и в транс-конформации по отношению к двойной связи(ям). Типичные алкенильные группы включают, но не ограничиваются этим, этенил; пропенилы, такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил, циклопроп-1-ен-1-ил,



циклопроп-2-ен-1-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил, и т.д.; и тому подобное.

5 Термин "алкинил" относится к ненасыщенному разветвленному, линейному или циклическому алкильному радикалу, имеющему, по меньшей мере, одну тройную связь углерод-углерод, полученному посредством удаления одного атома водорода от одного углеродного атома исходного алкина. Типичные алкинильные группы включают, но не ограничиваются этим, этинил; пропинилы, такие как проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил, и т.д.; бутинилы, такие как бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил, и т.д.; и тому подобное.

10 Термин "ацил" относится к радикалу  $-C(O)R$ , где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, ариалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил, бензоил, бензилкарбонил и тому подобное.

20 Термин "ацилоксиалкилоксикарбонил" относится к радикалу  $-C(O)OCR'R''OC(O)R'''$  где каждый из R', R'' и R''' независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, ариалалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим,  $-C(O)OCH_2OC(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_2OC(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)C_6H_5$  и тому подобное.

30 Термин "ацилалкилоксикарбонил" относится к радикалу  $-C(O)OCR'R''C(O)R'''$  где каждый из R', R'' и R''' независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, ариалалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим,  $-C(O)OCH_2C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_2C(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)OCH(CH_3)C(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)OCH(CH_3)C(O)C_6H_5$  и тому подобное.

40 Термин "ацилоксиалкилоксикарбониламино" относится к радикалу  $-NRC(O)OCR'R''OC(O)R'''$ , где каждый из R', R'' и R''' независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, ариалалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим,  $-NHC(O)OCH_2OC(O)CH_3$ ,  $-NHC(O)OCH_2OC(O)CH_2CH_3$ ,  $-NHC(O)OCH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$ ,  $-NHC(O)OCH(CH_3)OC(O)C_6H_5$  и тому подобное.

50 Термин "ацилалкилоксикарбониламино" относится к радикалу  $-NRC(O)OCR'R''C(O)R'''$ , где каждый из R', R'' и R''' независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, ариалалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим,  $-NHC(O)OCH_2C(O)CH_3$ ,  $-NHC(O)OCH_2C(O)CH_2CH_3$ ,  $-$

$\text{NHC(O)OCH(CH}_3\text{)C(O)CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{-NHC(O)OCH(CH}_3\text{)C(O)C}_6\text{H}_5$  и тому подобное.

Термин "ациламино" относится к "амиду", определенному в данном документе.

Термин "алкиламино" означает радикал  $\text{-NHR}$ , где R представляет алкил или циклоалкильную группу, указанные в данном документе, которые могут быть  
5  
необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим, метиламино, этиламино, 1-метилэтиламино, циклогексиламино и тому подобное.

Термин "алкокси" относится к радикалу  $\text{-OR}$ , где R представляет алкил или  
10  
циклоалкильную группу, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклогексилокси и тому подобное.

Термин "алкоксикарбонил" относится к радикалу  $\text{-C(O)-алкокси}$ , где алкокси  
15  
определен в данном документе.

Термин "алкоксикарбонилалкокси" относится к радикалу  $\text{-OCR'R"C(O)-алкокси}$ , где алкокси определен в данном документе. Подобным образом, R' и R" представляют собой, каждый независимо, водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил,  
20  
арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим,  $\text{-OCH}_2\text{C(O)OCH}_3$ ,  $\text{-OCH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{-OCH(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{-OCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{-OCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{-OC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$  и тому подобное.

Термин "алкоксикарбонилалкиламино" относится к радикалу  $\text{-NRCR'R"C(O)-алкокси}$ , где алкокси представляет собой указанный в данном документе. Подобным образом, где R, R' и R" представляют собой, каждый независимо, водород, алкил,  
30  
циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим,  $\text{-NHCH}_2\text{C(O)OCH}_3$ ,  $\text{-N(CH}_3\text{)CH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{-NHCH(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{-NHCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{-NHCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{-NHC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$  и тому подобное.

Термин "алкилсульфонил" относится к радикалу  $\text{-S(O)}_2\text{R}$ , где R представляет собой алкил или циклоалкильную группу, указанные в данном документе, которые могут  
40  
быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим, метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, бутилсульфонил и тому подобное.

Термин "алкилсульфинил" относится к радикалу  $\text{-S(O)R}$ , где R представляет собой алкил или циклоалкильную группу, указанные в данном документе, которые могут  
45  
быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим, метилсульфинил, этилсульфинил, пропилсульфинил, бутилсульфинил и тому подобное.

Термин "алкилтио" относится к радикалу  $\text{-SR}$ , где R представляет собой алкил или  
50  
циклоалкильную группу, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим, метилтио, этилтио, пропилтио, бутилтио и тому подобное.

Термин "амид" или "ациламино" относится к радикалу  $-NR'C(O)R''$ , где  $R'$  и  $R''$  представляют собой, каждый независимо, водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим, формиламиноацетиламино, циклогексилкарбониламино, циклогексилметилкарбониламино, бензоиламино, бензилкарбониламино и тому подобное.

Термин "амино" относится к радикалу  $-NH_2$ .

Термин "арил" относится к одновалентному ароматическому углеводородному радикалу, полученному удалением одного водородного атома у одного атома углерода из исходной ароматической кольцевой системы. Типичные арильные группы включают, но не ограничиваются этим, группы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, коронена, флуорантена, флуорина, гексацена, гексафена, гексалена, *as*-индацена, *s*-индацена, индана, индена, нафталина, октацена, октафена, окталена, овалена, пента-2,4-диена, пентацена, пенталена, пентафена, перилена, феналена, фенантрена, пирена, пиренена, рублицена, трифенилена, тринафталина и тому подобное. Предпочтительно, арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, более предпочтительно, между 6 и 12 атомов углерода.

Термин "арилалкил" относится к ациклическому алкилу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, как правило, концевыми или  $sp^3$  атомом углерода, замещен одной арильной группой. Как правило, арилалкильные группы включают, но не ограничиваются этим, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-фенилэтен-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, 2-нафтилэтен-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и тому подобное. Если подразумеваются конкретные алкильные группы, то используется арилалкановая, арилалкенильная и/или арилалкинильная номенклатура. Предпочтительно, арилалкильная группа является  $(C_6-C_{30})$ арилалкилом, например, алканильная, алкенильная или алкинильная часть арилалкильной группы представляет собой  $(C_1-C_{10})$  и арильная часть это  $(C_6-C_{20})$ , более предпочтительно, арилалкильная группа представляет собой  $(C_6-C_{10})$ -арилалкил, например, алканильная, алкенильная или алкинильная часть арилалкильной группы представляет собой  $(C_1-C_8)$  и арильная часть представляет собой  $(C_6-C_{12})$ .

Термин "арилалкокси" относится к радикалу  $-O$ -арилалкил, где арилалкил определен в данном документе, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термин "арилалкоксикарбониалкокси" относится к радикалу  $-OCR'R''C(O)-$ арилалкокси, где арилалкокси определен в данном документе. Подобным образом,  $R'$  и  $R''$  представляют собой, каждый независимо, водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим,  $-OCH_2C(O)OCH_2C_6H_5$ ,  $-OCH(CH_3)C(O)OCH_2C_6H_5$ ,  $-OCH(C_6H_5)C(O)OCH_2C_6H_5$ ,  $-OCH(CH_2C_6H_5)C(O)OCH_2C_6H_5$ ,  $-OC(CH_3)(CH_3)C(O)OCH_2C_6H_5$  и тому подобное.

Термин "арилалкоксикарбониалкиламино" относится к радикалу  $-NRCR'R''C(O)-$ арилалкокси, где арилалкокси указан в данном документе. Подобным образом, где  $R$ ,

R' и R'' представляют собой, каждый независимо, водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные  
 5 примеры включают, но не ограничиваются этим,  $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NHCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NHC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  и тому подобное.

10 Термин "арилоксикарбонил" относится к радикалу  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -арил, где арил, определенный в данном документе, может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термин "арилоксикарбонилалкокси" относится к радикалу  $-\text{OCR}'\text{R}''\text{C}(\text{O})$ -арилокси, где арилокси определен в данном документе. Подобным образом, R' и R''  
 15 представляют собой, каждый независимо, водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные  
 20 примеры включают, но не ограничиваются этим,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{OCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$  и тому подобное.

Термин "арилоксикарбонилалкиламино" относится к радикалу  $-\text{NR}'\text{CR}''\text{C}(\text{O})$ -арилокси, где арилокси представляет собой указанный в данном документе.  
 25 Подобным образом, где R, R' и R'' представляют собой, каждый независимо, водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.  
 30 Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим,  $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NHCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NHC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$  и тому подобное.

35 Термин "карбамоил" относится к радикалу  $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ , где каждая R группа независимо представляет собой, водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

40 Термин "карбамат" относится к радикалу  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ , где R' и R'' представляют собой, каждый независимо, водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не  
 45 ограничиваются этим, метилкарбамат ( $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), этилкарбамат ( $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), бензилкарбамат ( $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ) и тому подобное.

Термин "карбонат" относится к радикалу  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$ , где R представляет собой алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил,  
 50 гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим, метилкарбонат ( $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), циклогексилкарбонат ( $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_{11}$ ), фенилкарбонат ( $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ ),

бензилкарбонат ( $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ) и тому подобное.

Термин "карбоксы" означает радикал  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ .

Термин "циано" означает радикал  $-\text{CN}$ .

5 Термин "циклоалкил" относится к замещенному или незамещенному циклическому алкильному радикалу. Если подразумевается определенный уровень насыщенности, то используется "циклоалканильная" или "циклоалкенильная" номенклатура.

Типичные циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются этим, группы, полученные из циклопропана, циклобутана, циклопентана, циклогексана и тому  
10 подобного. В предпочтительном варианте осуществления циклоалкильная группа представляет собой ( $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ )циклоалкил, более предпочтительно ( $\text{C}_3\text{--C}_7$ )циклоалкил.

Термин "циклогетероалкил" относится к насыщенному или ненасыщенному циклическому алкильному радикалу, в котором один или несколько атомов углерода (и любое количество связанных атомов водорода) независимо замещены тем же или  
15 отличным количеством гетероатомов. Типичные гетероатомы для замены атома(ов) углерода включают, но не ограничиваются этим, N, P, O, S, Si и т.д. Если подразумевается определенный уровень насыщения, то используется "циклогетероалканильная" или "циклогетероалкенильная" номенклатура. Типичные  
20 циклогетероалкильные группы включают, но не ограничиваются этим, группы, полученные из эпоксидов, имидазолидина, морфолина, пиперазина, пиперидина, пиразолидина, пирролидина, хинуклидина и тому подобного.

Термин "циклогетероалкоксикарбонил" относится к радикалу  $-\text{C}(\text{O})\text{--OR}$ , где R представляет собой циклогетероалкил, указанный в данном документе, который  
25 может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термин "диалкиламино" означает радикал  $-\text{NRR}'$ , где R и R' представляют независимо алкил или циклоалкильную группу, указанные в данном документе,  
30 которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим, диметиламино, метилэтиламино, ди-(1-метилэтил)амино, (циклогексил)(метил)амино, (циклогексил)(этил)амино, (циклогексил)(пропил)амино и тому подобное.

35 Термин "полученный из лекарства" относится к фрагменту, который структурно связан с таким лекарством. Структура фрагмента идентична лекарству за тем исключением, что водородный атом, присоединенный к гетероатому (N или O), заменен ковалентной связью с другой группой (как правило, временной защитной  
40 группой). Необходимо отметить, что если лекарство в форме соли карбоновой, фосфиновой или фосфорной кислоты, то предполагается, что соответствующий структурный фрагмент, полученный из лекарства, получен из протонированной кислотной формы.

Термин "лекарство" относится к соединению, которое проявляет терапевтическую,  
45 и/или профилактическую, и/или диагностическую полезность при введении в эффективных количествах пациенту или млекопитающему.

Термин "сложный эфир" относится к радикалу  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ , где R представляет собой алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил,  
50 замещенный циклогетероалкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, определенные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими

заместителями, указанными в данном документе. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим, метиловый эфир ( $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), циклогексиловый эфир ( $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_{11}$ ), фениловый эфир ( $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ ), бензиловый эфир ( $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ) и тому подобное.

Термин "простой эфир" относится к радикалу  $-\text{OR}$ , где R представляет собой алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, определенные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термин "гало" означает фтор, хлор, бром или иод.

Термин "гетероалкоксо" означает радикал  $-\text{O}-$ гетероалкил, где гетероалкил определен в данном документе, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термины "гетероалкил, гетероалканил, гетероалкенил, гетероалкинил" относятся к алкильной, алканильной, алкенильной и алкинильной группам, соответственно, в которых один или несколько атомов углерода (и любое количество связанных атомов водорода), каждый независимо, замещены таким же или отличным количеством гетероатомных групп. Типичные гетероатомные группы включают, но не ограничиваются этим,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{O}-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-\text{S}-$ ,  $-\text{OS}-$ ,  $\text{NR}'-$ ,  $=\text{N}-\text{N}=$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}'-$ ,  $-\text{PH}-$ ,  $-\text{P}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{SnH}_2-$  и тому подобное, где R' представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, арил или замещенный арил, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термин "гетероарил" относится к одновалентному гетероароматическому радикалу, полученному удалением одного водородного атома от одного атома исходной гетероароматической кольцевой системы. Типичные гетероарильные группы включают, но не ограничиваются этим, группы, полученные из акридина, арсиндола, карбазола, карболина, хромана, хромена, циннолина, фурана, имидазола, индазола, индола, индолина, индолизина, изобензофурана, изохромена, изоиндола, изоиндолина, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, перимидина, фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пирана, пиазина, пиазола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиофена, триазола, ксантена и тому подобного. Предпочтительно, гетероарильная группа представляет собой 5-20-членный гетероарил, при этом особенно предпочтителен 5-10-членный гетероарил. Предпочтительные гетероарильные группы представляют собой группы, полученные из тиофена, пиррола, бензотиофена, бензофурана, индола, пиридина, хинолина, имидазола, оксазола и пиазина.

Термин "гетероарилоксикарбонил" относится к радикалу  $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}$ , где R представляет собой гетероарил, определенный в настоящем документе, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термин "гетероарилалкил" относится к радикалу ациклического алкила, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, как правило, конечным или  $\text{sp}^3$  атомом углерода, замещен гетероарильной группой. Если подразумеваются конкретные алкильные группы, то используется гетероарилалканильная, гетероарилалкенильная и/или гетероарилалкинильная номенклатура.

Предпочтительно, гетероарилалкильный радикал представляет собой гетероарилалкил из 6-30 углеродных членов, например, алканильная, алкенильная или алкинильная часть гетероарилалкила 1-10 членная, а гетероарильная часть представляет собой 5-20 членный гетероарил, более предпочтительно, 6-20-членный гетероарилалкил, например, алканильная, алкенильная или алкинильная часть гетероарилалкила 1-8-членная, а гетероарильная часть представляет собой 5-12-членный гетероарил.

Термин "гидроксид" означает радикал -ОН.

Термин "оксо" означает двухвалентный радикал =О.

В используемом в настоящем документе значении термин "пациент" включает млекопитающих и немлекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются этим, любых представителей класса млекопитающих: людей, обезьян, таких как шимпанзе и другие человекообразные обезьяны и виды приматов; сельскохозяйственных животных, таких как рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и тому подобное. Примеры немлекопитающих включают, но не ограничиваются этим, птиц, рыб и тому подобное. Термин не указывает на определенный возраст или род.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает одобренный или подлежащий одобрению органом государственного регулирования общегосударственного или правительства субъекта государства или внесенный в список Фармакопеи США или другой общественно-признанной фармакопеи для использования в отношении животных, и, в частности, людей.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения изобретения, которая фармацевтически приемлема и обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или образованные с органическими кислотами, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептановая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное; или (2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменен металлическим ионом, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координационными связями с органическими основаниями, такими как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и тому подобными.

Термин "фармацевтически приемлемая основа" относится к разбавителю,

адьюванту, эксципиенту или носителю, с которым вводится соединение изобретения.

Термин "фосфат" относится к радикалу  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')(\text{OR}'')$ , где R' и R'' представляют собой, каждый независимо, водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термин "фосфонат" относится к радикалу  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')(\text{OR}'')$ , где R' и R'' представляют собой, каждый независимо, водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термин "предотвращение" относится к уменьшению риска заболевания или расстройства (т.е. провоцированию, по меньшей мере, одного из клинических симптомов заболевания, которые не должны развиваться у пациента, которые могут быть подвержены или предрасположены к заболеванию, но еще не испытывают или не проявляют симптомы заболевания).

Термин "защитная группа" относится к группе атомов, которые при присоединении к реакционноспособной группе в молекуле экранируют, уменьшают или ограничивают эту активность. Примеры защитных групп можно найти в "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2<sup>nd</sup> ed. 1991) and Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Характерные аминозащитные группы включают, но не ограничиваются этим, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил ("CBZ"), трет-бутоксикарбонил ("Boc"), триметилсилил ("TMS"), 2-триметилсилилэтансульфонил ("SES"), тритил и замещенную тритильную группу, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил ("Fmoc"), нитровератрилоксикарбонил ("Nvoc") и тому подобное. Характерные гидроксильные защитные группы включают, но не ограничиваются этим, группы, в которых гидроксильная группа или ацилирована, или алкилирована такими группами, как бензил и эфиры триалкилсилила и эфиры аллила.

Термин "рацемат" относится к эквимольной смеси энантиомеров хиральной молекулы.

Термин "замещенный" относится к группе, в которой один или несколько атомов водорода, каждый независимо, замещен одними и теми же или различными заместителями. Типичные заместители включают, но не ограничиваются этим, -X, -R<sup>54</sup>, -O, =O, -OR<sup>54</sup>, -SR<sup>54</sup>, -S, =S, -NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, =NR<sup>54</sup>, -CX<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>54</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>O<sup>31</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>54</sup>, -P(O)(O-)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>14</sup>)(O<sup>31</sup>), -OP(O)(OR<sup>54</sup>)(OR<sup>55</sup>), -C(O)R<sup>54</sup>, -C(S)R<sup>54</sup>, -C(O)OR<sup>54</sup>, -C(O)NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(S)OR<sup>54</sup>, -NR<sup>56</sup>C(O)NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, -NR<sup>56</sup>C(S)NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, -NR<sup>57</sup>C(NR<sup>56</sup>)NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup> и -C(NR<sup>56</sup>)NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>, где каждый X независимо представляет собой галоген; каждый R<sup>54</sup>, R<sup>55</sup>, R<sup>56</sup> и R<sup>57</sup> независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, -NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, -C(O)R<sup>58</sup> или -S(O)<sub>2</sub>R<sup>58</sup> или необязательно R<sup>58</sup> и R<sup>59</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклогетероалкильное или замещенное



циклогетероалкильное кольцо; и R<sup>58</sup> и R<sup>59</sup> независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил.

Термин "сульфат" относится к радикалу -OS(O)(O)OR, где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть

необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термин "сульфонамид" относится к радикалу -S(O)(O)NR'R", где R' и R" независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть

необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе, или необязательно R' и R" вместе с атомом, к которому оба присоединены, образуют циклогетероалкильное или замещенное циклогетероалкильное кольцо. Показательные примеры включают, но не ограничиваются этим, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, 4-(NR''')-пиперазинильную или имидазолильную группу, где упомянутая группа может быть

необязательно замещена одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе. R''' представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть

необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термин "сульфонат" относится к радикалу -S(O)(O)OR, где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть

необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термин "тио" означает радикал -SH.

Термин "тиоэфир" относится к радикалу -SR, где R представляет собой алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, арилалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, указанные в данном документе, которые могут быть

необязательно замещены одним или несколькими заместителями, указанными в данном документе.

Термин "лечение" какой-либо болезни или расстройства в одном из вариантов осуществления относится к улучшению состояния во время болезни или расстройства (т.е. остановке или уменьшению развития заболевания или, по меньшей мере, одного из клинических симптомов таковых). В другом варианте осуществления "лечение" относится к улучшению состояния, по меньшей мере, одного физического параметра, который может быть не воспринимаем пациентом. В еще одном варианте осуществления "лечение" относится к приостановке болезни или расстройства, либо физически (например, стабилизация воспринимаемого симптома), психологически (например, стабилизация физического параметра) или и тому и другому. В еще одном варианте осуществления "лечение" относится к задержке приступа заболевания или расстройства.

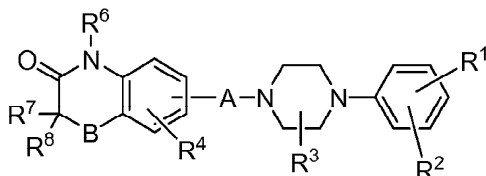
Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении пациенту для лечения заболевания достаточно для осуществления лечения заболевания. Термин "терапевтически эффективное

количество" будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и зависит от возраста, веса и т.д. пациента, который должен подвергаться лечению, и может быть определено специалистом в данной области без дополнительных экспериментов.

Далее будет дана ссылка на подробные предпочтительные варианты осуществления изобретения. Несмотря на то, что изобретение будет описано посредством предпочтительных вариантов осуществления, должно быть понятно, что не подразумевается, что изобретение ограничено этими предпочтительными вариантами осуществления. Напротив, подразумевается, что изобретение охватывает альтернативные решения, модификации и эквиваленты, если это может быть включено в пределы основной идеи и рамки изобретения, как это определяется прилагаемой формулой изобретения.

### Соединения изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения описаны соединения формулы (1):



Формула 1

где:

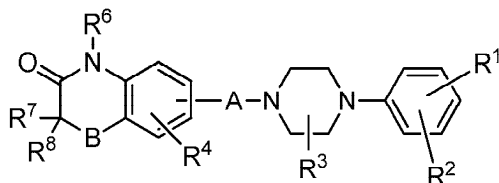
А представляет собой  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-(CH_2)_n-$ ,  $-S-(CH_2)_n-$ ,  $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-NH-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-S-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$ ,  $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$  или  $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$ , где n означает целое число от 1 до 7;

В представляет собой O, S, S(O)(O) или NR<sup>5</sup>; и

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, ацилалкилоксикарбонил, ацилоксиалкилоксикарбонил, ацилалкилоксикарбониламино, ацилоксиалкилоксикарбониламино, алкокси, алкоксикарбонил, алкоксикарбониалкокси, алкоксикарбониалкиламино, алкилсульфинил, алкилсульфонил, алкилтио, амино, алкиламино, арилалкиламино, диалкиламино, арилалкокси, арилалкоксикарбониалкокси, арилалкоксикарбониалкиламино, арилоксикарбонил, арилоксикарбониалкокси, арилоксикарбониалкиламино, карбокси, карбамоил, карбамат, карбонат, циано, галоген, гетероарилоксикарбонил, гидроксид, фосфат, фосфонат, сульфат, сульфонат или сульфонамид, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> и А могут быть необязательно замещены изотопами, которые включают, но не ограничиваются этим, <sup>2</sup>H (дейтерий), <sup>3</sup>H (тритий), <sup>13</sup>C, <sup>36</sup>Cl, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P и <sup>35</sup>S;

или его фармацевтически приемлемая соль, рацемат или диастереомерная смесь.

В другом аспекте описаны соединения формулы (1a):



Формула 1a

где:

А представляет собой  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-(CH_2)_n-$ ,  $-S-(CH_2)_n-$ ,  $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-NH-$   
 $(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$ ,  $-$   
 $CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-S-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-NH-$   
 $C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$ ,  $-$   
 $(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$   
 $C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$ ,  
 $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$  или  $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$ , где n означает целое число от 1  
до 7;

В представляет собой O, S, S(O)(O) или  $NR^5$ ; и

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  независимо представляет собой водород,  
алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный  
арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный  
циклогетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил,  
замещенный гетероарилалкил, ацилалкилоксикарбонил, ацилоксиалкилоксикарбонил,  
ацилалкилоксикарбониламино, ацилоксиалкилоксикарбониламино, алкокси,  
алкоксикарбонил, алкоксикарбониалкокси, алкоксикарбониалкиламино,  
алкилсульфинил, алкилсульфонил, алкилтио, амино, алкиламино, арилалкиламино,  
диалкиламино, арилалкокси, арилалкоксикарбониалкокси,  
арилалкоксикарбониалкиламино, арилоксикарбонил, арилоксикарбониалкокси,  
арилоксикарбониалкиламино, карбокси, карбамоил, карбамат, карбонат, циано,  
галоген, гетероарилоксикарбонил, гидроксид, фосфат, фосфонат, сульфат, сульфонат  
или сульфонамид, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  и А могут быть необязательно  
замещены изотопами, которые включают, но не ограничиваются этим,  $^2H$  (дейтерий),  
 $^3H$  (тритий),  $^{13}C$ ,  $^{36}Cl$ ,  $^{18}F$ ,  $^{15}N$ ,  $^{17}O$ ,  $^{18}O$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$  и  $^{35}S$ ;

или его фармацевтически приемлемая соль, рацемат или диастереомерную смесь.

В еще одном аспекте изобретения А представляет собой  $-(CH_2)_n-$ .

В еще одном аспекте изобретения А представляет собой  $-O-(CH_2)_n-$ ,  $-S-(CH_2)_n-$ ,  $-$   
 $CH_2-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-S-(CH_2)_n-$  или  $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$ .

В еще одном аспекте изобретения А представляет собой  $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-NH-$   
 $C(O)-(CH_2)_n-$ ,  $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$  или  $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$ .

В еще одном аспекте изобретения В представляет собой O.

В еще одном аспекте изобретения  $R^4$  представляет собой H.

В еще одном аспекте изобретения каждый из  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет  
собой H, галоген, галогеналкил или алкокси.

Соединения этого изобретения, описанные в настоящем документе, могут иметь  
один или несколько из следующих характеристик или свойств:

- (a) Соединения изобретения могут иметь аффинность к  $D_2$  рецепторам дофамина;
- (b) Соединения изобретения могут иметь аффинность к  $5-HT_{1A}$  рецепторам  
серотонина;
- (c) Соединения изобретения могут иметь аффинность к  $5-HT_{2A}$  рецепторам

серотонина;

(d) Первичный(ые) метаболит(ы), независимо от электрофизиологических свойств исходного лекарства, обладает(ют), незначительной ингибиторной активностью по отношению к HERG (ген специфических калиевых каналов сердца человека) калиевому каналу при нормальной терапевтической концентрации исходного лекарства в плазме (например, концентрация метаболита должна быть, по меньшей мере, в пять раз больше нормальной терапевтической концентрации исходного соединения прежде, чем будет наблюдаться активность по отношению к HERG калиевому каналу);

(e) Соединения изобретения, так же как метаболиты таковых, не вызывают или уменьшают инцидентность метаболического межлекарственного взаимодействия (DDI) при совместном введении с другими лекарствами;

(f) Соединения изобретения, так же как метаболиты таковых, не повышают значительно значения пробы функции печени (LFT) при введении отдельно;

(g) Оральная биодоступность соединения согласуется с оральным введением с использованием стандартных фармакологических оральных рецептур; несмотря на это, соединения и их композиции также могут быть введены с использованием какой-либо системы доставки, с помощью которой достигаются постоянные и регулируемые во времени уровни в крови.

В одном аспекте изобретение обеспечивает соединения, имеющее любые две или более вышеуказанных характеристик или свойств. В еще одном аспекте изобретение предлагает соединения, имеющие, по меньшей мере, любые три или более вышеуказанных свойств или характеристик. Предпочтительно, соединения изобретения имеют все семь характеристик или свойств.

Дополнительные модификации соединений, раскрытых в настоящем документе, могут без труда выполнены специалистом в данной области. Таким образом, аналоги и соли приведенных в качестве примеров соединений находятся в рамках объекта изобретения. Со знанием соединений заявленного изобретения специалисты в данной области могут использовать известные процедуры для синтеза этих соединений из доступных субстратов. В используемом в этой заявке значении термин "аналоги" относится к соединениям, которые являются практически такими же как другое соединение, но которые могли быть модифицированы, например, добавлением дополнительных боковых групп. Термин "аналоги" в используемом в этой заявке значении также может относиться к соединениям, которые практически такие же как другое соединение, но в которых имеется атомная или молекулярная замена в определенных местах соединения.

Объект изобретения дополнительно относится к энантиометрически выделенным соединениям и композициям, содержащим соединения. Выделенные энантиомерные формы соединений изобретения практически являются свободными от другой формы (т.е. в энантиомерном избытке). Другими словами, соединения "R"-формы практически свободны от "S"-формы соединений и находятся, таким образом, в энантиомерном избытке над "S"-формами. И наоборот, соединения "S"-формы являются по существу свободными от "R"-формы соединений и находятся, таким образом, в энантиомерном избытке над "R"-формами. В одном из вариантов осуществления изобретения, энантиомерный избыток выделенных энантиомерных соединений составляет, по меньшей мере, около 80%. Таким образом, например, энантиомерный избыток соединений составляет, по меньшей мере, около 90%, предпочтительно, по меньшей мере, около 95%, более предпочтительно, по меньшей мере, около 97% или даже более предпочтительно, по меньшей мере, 99% или

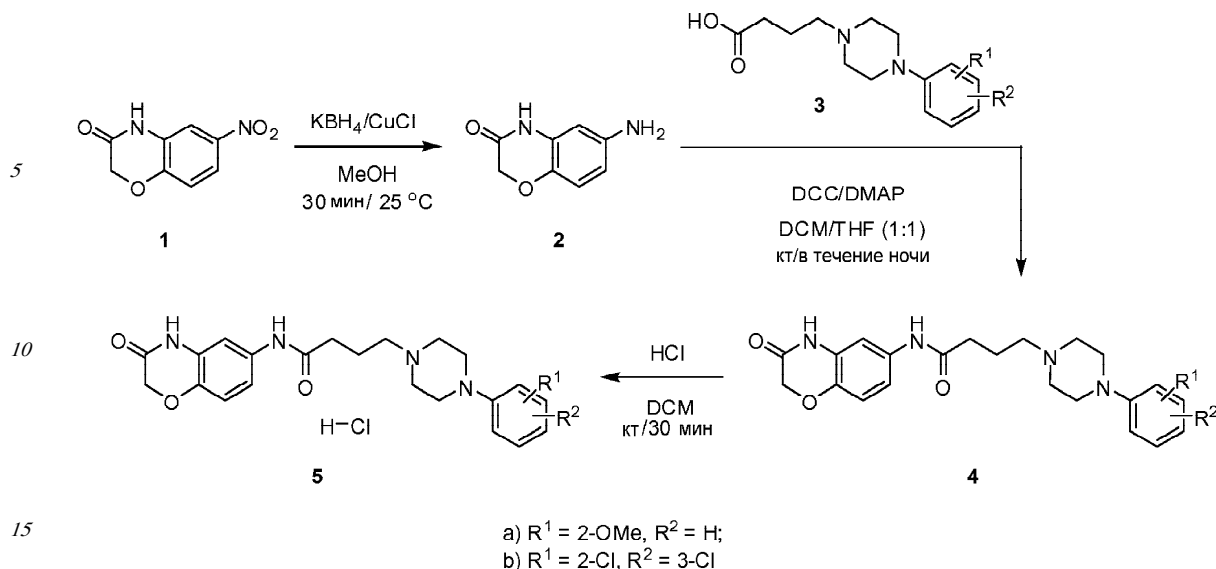
более 99%.

### Синтез соединений изобретения

Соединения изобретения могут быть получены синтетическими способами, проиллюстрированными на схемах 1-2. В области синтеза производных арилпиперазина описано несколько способов. Исходные материалы и структурные единицы, подходящие для получения соединений изобретения и их промежуточных продуктов, коммерчески доступны или могут быть получены хорошо известными синтетическими способами (см., например, Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry," (Wiley, 4th ed., 2006); Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods," vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany; Feiser et al., "Reagents for Organic Synthesis," Volumes 1-45, Karger, 1991; March, Advanced Organic Chemistry," Wiley Interscience, 4<sup>th</sup> ed., 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations," Wiley-VCH Publishers, 2<sup>nd</sup> ed., 1999; Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis," John Wiley and Sons, 1<sup>st</sup> ed., 1995). Другие способы синтеза производных арилпиперазина, описанные в настоящем документе, также описаны в данной области или будут очевидны специалисту в данной области, учитывая вышепредставленные ссылки, и могут быть использованы для синтеза соединений изобретения. В соответствии с этим, способы, представленные в схемах настоящего документа, являются в большей степени иллюстративными, чем исчерпывающими.

В одном из способов производные арилпиперазина формулы (1) были получены как описано на схеме 1. Исходная структурная единица 6-нитробензоксазинон 1 был приобретен из коммерческого источника Sigma-Aldrich. соединение 1 также может быть синтезировано хорошо известным в литературе способом. Восстановление нитрогруппы соединения 1 с использованием восстановителя, подобного боргидриду калия ( $\text{KBH}_4$ ), в присутствии слабой кислоты Льюиса хлорида меди (I) ( $\text{CuCl}$ ) в протонном растворителе, таком как метанол, дает в результате 6-аминобензоксазинон 2. Целевой бензоксазинон 4 получали взаимодействием амина 2 с подходящей карбоновой кислотой 3 при стандартных условиях взаимодействия с использованием дициклогексилкарбодиимида (DCC) в качестве агента реакции сочетания в присутствии слабого основания 4-(N,N-диметиламино)пиридина (DMAP) в полярном апротонном растворителе. Карбоновую кислоту 3 получали алкилированием подходящего арилпиперазина соответствующим эфиром бромкарбоновой кислоты с последующим омылением. Производное бензоксазинона 4 преобразовывали в хлористоводородную соль 5 обработкой хлористым водородом при стандартных условиях. Бензоксазиноны 4 также могут быть преобразованы в другую форму фармацевтически приемлемой соли, такую как соли метансульфоновой кислоты и соли низших алифатических карбоновых кислот с использованием широко известных в данной области способов.

### Схема 1

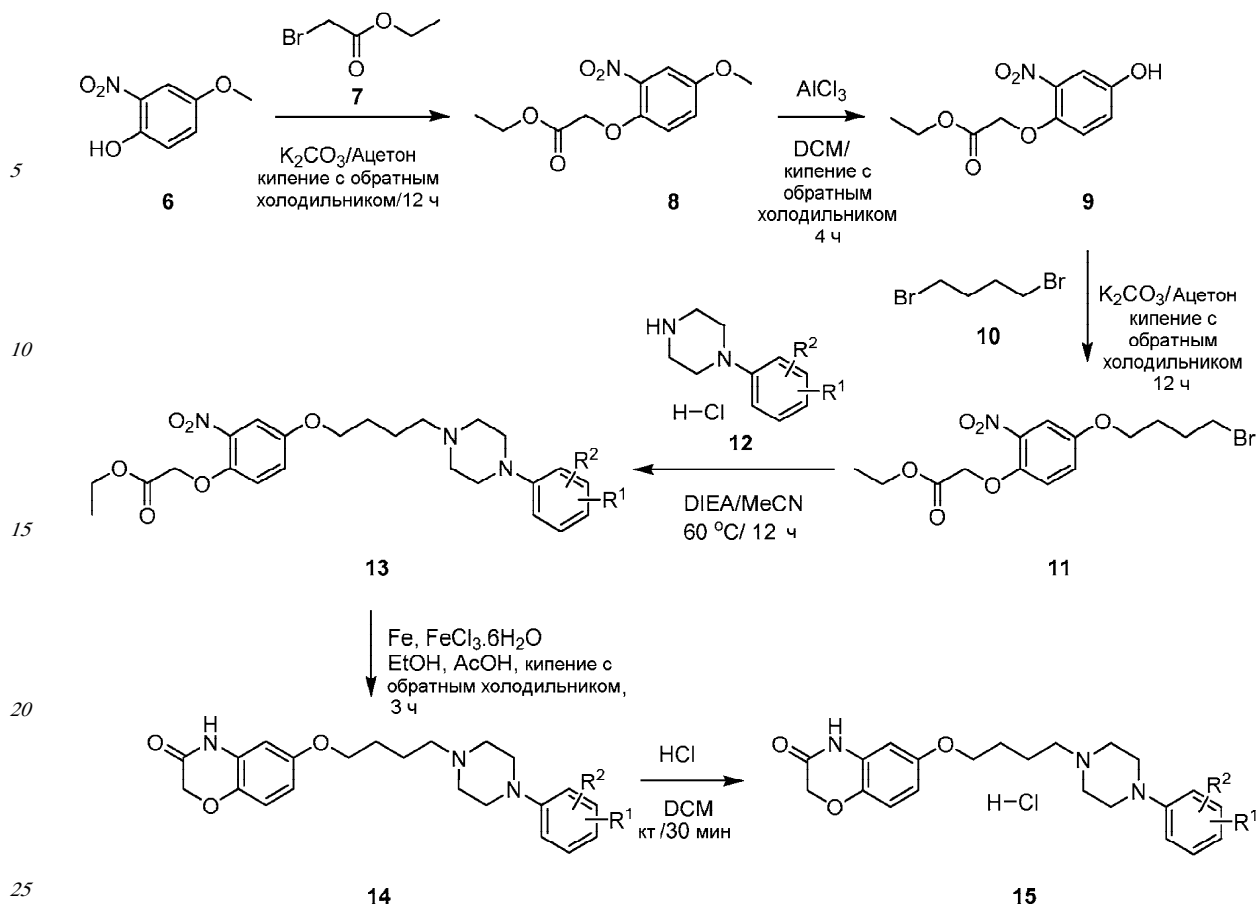


В другом способе производные арилпиперазина формулы (1) получали как описано на схеме 2. Исходная структурная единица 4-метокси-2-нитрофенол **6** приобретали из коммерческого источника Sigma-Aldrich. Нитрофенол **6** алкилировали

этилбромацетатом **7** нагреванием в ацетоне в присутствии слабого основания карбоната калия ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) для получения эфира **8**. Эфир **8** обрабатывали хлоридом алюминия ( $\text{AlCl}_3$ ) в безводном дихлорметане при температуре кипения с обратным холодильником для получения соответствующего производного нитрофенола **9**.

Соединение **11** получали алкилированием нитрофенола **9** 1,4-дибромбутаном **10** при тех же условиях реакции, что описаны для получения соединения **8** (схема 2). Реакция соединения **11** с арилпиперазином **12** в присутствии N,N-диизопропилэтиламина (DIEA) в ацетонитриле при приблизительно 60-70°C в течение от 8 до 16 ч привела в результате к соединению **13**. Соединение **13** при подвергании восстановительным условиям с использованием хлорида железа (III) в присутствии металлического железа в смеси растворителей этанола и уксусной кислоты при температуре кипения с обратным холодильником обеспечило соответствующий бензоксазинон **14**, который преобразовывали в соль гидрохлорида **15** обработкой хлористым водородом при стандартных условиях. Другие стандартные условия восстановления нитрогруппы, подобные гидрированию в присутствии катализатора палладия на активированном угле ( $\text{Pd/C}$ ), также дают в результате циклизированный продукт **14**. Бензоксазины **14** также могут быть преобразованы в другую форму фармацевтически приемлемой соли, такую как соли метансульфоновой кислоты и соли низших алифатических карбоновых кислот, с использованием широко известны в данной области способов.

Схема 2



### Терапевтические применения соединений структурной формулы (1)

Настоящее изобретение относится к синтезу, композициям и способам применения основанных на арилпиперазине соединений, которые подходят для лечения шизофрении и родственных психотических расстройств, таких как острое маниакальное расстройство, биполярное расстройство, аутическое расстройство и депрессия. Настоящее изобретение обеспечивает способы синтеза таких основанных на арилпиперазине антипсихотических агентов. Настоящее изобретение также обеспечивает способы применения основанных на арилпиперазине антипсихотических агентов и композиций, основанных на арилпиперазине антипсихотических агентов, для лечения шизофрении и родственных психотических расстройств, таких как острое маниакальное расстройство, биполярное расстройство, аутистическое расстройство и депрессия.

В соответствии с изобретением, соединение и/или композиция, содержащая соединение структурной формулы (1), вводится пациенту, предпочтительно человеку, страдающему от шизофрении. Дополнительно, в определенных вариантах осуществления соединения и/или композиции изобретения вводятся пациенту, предпочтительно человеку, в качестве лечения или профилактической меры против острого маниакального расстройства, биполярного расстройства, аутического расстройства и депрессии.

Таким образом, специалист в данной области может легко оценивать и использовать соединения и/или композиции, содержащие соединение(я) структурной формулы (1), для лечения медицинских показаний, для которых разработано антипсихотическое средство.

### Терапевтическое/профилактическое введение

Соединения и/или композиции, содержащие соединение(я), структурной

формулы (1), могут быть успешно использованы в качестве лекарственных препаратов для человека. Как предварительно подробно описано выше, соединения и композиции, содержащие соединение(я) структурной формулы (1), подходят для лечения шизофрении и родственных психотических расстройств, таких как острое маниакальное расстройство, биполярное расстройство, аутическое расстройство и депрессия.

При использовании для лечения или предотвращения вышеприведенных заболеваний или расстройств соединения и/или композиции изобретения могут быть введены или применяться отдельно, в сочетании с другими агентами. Соединения и/или композиции изобретения также могут быть введены или применены отдельно, в сочетании с другими фармацевтически активными агентами, включая другие соединения и/или композиции изобретения.

Настоящее изобретение обеспечивает способы лечения и профилактики введением пациенту терапевтически эффективного количества композиции и/или соединения изобретения. Пациент может быть животным, более предпочтительно млекопитающим, и наиболее предпочтительно человеком.

Соединения и/или композиции настоящего изобретения, которые содержат одно или несколько соединений и/или композиций изобретения, предпочтительно вводятся orally. Соединения и/или композиции изобретения также могут быть введены любым другим подходящим путем, например, вливанием или инъекцией ударной дозы вещества, всасыванием через эпителиальные или кожно-слизистые выстилающие клетки (например, слизистая оболочка полости рта, ректальная и слизистая оболочка кишки и т.д.). Введение может быть систематическим или разовым. Известны различные системы доставки (например, инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, капсулы, и т.д.), которые могут быть использованы для введения соединения и/или композиций изобретения. Способы введения включают, но не ограничиваются этим, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшной, внутривенный, внутриносовой, эпидуральный, оральный, подъязычный, интраназальный, внутричерепной, интравагинальный, трансдермальный, ректальный, ингаляцией или местно, особенно в уши, нос, глаза или кожу.

В особенно предпочтительных вариантах осуществления соединения и/или композиции изобретения могут быть доставлены посредством системы с замедленным высвобождением, предпочтительно оральной системы с замедленным высвобождением. В одном из вариантов осуществления может быть использован насос (см., Langer, выше; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:201; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574).

В другом варианте осуществления могут быть использованы полимерные материалы (см. "Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; см. также Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105). В предпочтительном варианте осуществления для оральной доставки с замедленным высвобождением использованы полимерные материалы. Предпочтительные полимеры включают натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу (наиболее предпочтительно, гидроксипропилметилцеллюлозу). В данной области были описаны другие предпочтительные эфиры целлюлозы (Bamba et al., Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

В другом варианте осуществления для орального введения с замедленным



высвобождением могут быть использованы покрытые кишечнорастворимой оболочкой препараты. Предпочтительные покрывающие материалы включают полимеры с зависимой от pH растворимостью (т.е. высвобождение, контролируемое pH), полимеры с низкой или зависимой от pH скоростью набухания, разжижения или эрозии (т.е. высвобождение, регулируемое во времени), полимеры, которые разлагаются ферментами (т.е. регулируемое ферментом высвобождение) и полимеры, которые формируют устойчивые слои, которые разрушаются повышением давления (т.е. регулируемое давлением высвобождение).

В еще одном варианте осуществления для орального введения с замедленным высвобождением использованы осмотические системы доставки (Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). В предпочтительном варианте осуществления в качестве средств доставки для замедленного орального высвобождения использованы осмотические системы доставки OROS® (см., например, Theeuwes et al., U.S. Pat. No. 3,845,770; and Theeuwes et al., U.S. Pat. No. 3,916,899).

В еще одном варианте осуществления регулируемая система высвобождения может быть расположена вблизи от мишени соединений и/или композиции изобретения, таким образом, для нее требуется только часть общей дозы (см., например Goodson, in "Medical Applications of Controlled Release," выше, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Могут также быть использованы другие регулирующие высвобождение системы, обсуждаемые в Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

Соединения и/или композиции, содержащие соединение(я) структурной формулы (1) изобретения, могут быть расщеплены химически и/или ферментативно. Один или несколько ферментов, присутствующих в желудке, кишечной полости, кишечной ткани, крови, печени, мозге или какой-либо другой подходящей ткани млекопитающих, могут ферментативно расщеплять соединения и/или композиции изобретения.

#### **Композиции изобретения**

В одном аспекте изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения настоящего изобретения.

Композиции настоящего изобретения содержат терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений изобретения, предпочтительно в очищенной форме, вместе с подходящим количеством фармацевтически приемлемой основы, в таком виде для обеспечения формы для корректного введения пациенту. При введении пациенту соединения изобретения и фармацевтически приемлемые основы предпочтительно стерильны. Вода представляет собой предпочтительную основу при введении соединения изобретения внутривенно. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также могут быть использованы в качестве жидких основ, особенно для инъектируемых растворов. Подходящие фармацевтические основы также включают эксципиенты, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, глицерин моностеарат, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропилен, гликоль, воду, этанол и тому подобное, агенты настоящего изобретения или поддерживающие pH агенты. Кроме того, могут быть использованы вспомогательные, стабилизирующие, сгущающие, увлажняющие и окрашивающие агенты.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение изобретения, могут быть получены с помощью традиционных способов перемешивания, растворения, гранулирования, растирания в порошок с изготовлением драже и эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или процесса лиофилизации. Фармацевтические

композиции могут быть сформулированы в общепринятом порядке с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов или вспомогательных веществ, которые облегчают переработку соединений изобретения в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Соответствующее формулирование зависит от выбранного пути введения.

Композиции настоящего изобретения могут принимать форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, гранул, капсул, содержащих жидкости капсул, порошков, рецептур с замедленным высвобождением, суппозиторий, эмульсий, аэрозолей, спреев, суспензий или какую-либо другую форму, подходящую для использования. В одном из вариантов осуществления фармацевтически приемлемой основой является капсула (см. например, Grosswald et al., U.S. Pat. No. 5,698,155). Другие примеры подходящих фармацевтических основ были описаны в данной области (см. Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17<sup>th</sup> Edition, 1985). Предпочтительные композиции изобретения сформулированы для оральной доставки, особенно для орального введения с замедленным высвобождением.

Композиции для оральной доставки могут быть, например, в форме таблеток, леденцов, водных или масляных суспензий, гранул, порошков, эмульсий, капсул, сиропов или крепких настоев. Введенные орально композиции могут содержать один или несколько дополнительных агентов, например, подсластители, такие как фруктоза, аспартам или сахарин; ароматизирующие агенты, такие как мята перечная, винтергреновое масло, или придающие вишневый цвет агенты и консервирующие агенты для обеспечения фармацевтически благоприятного препарата. Сверх того, в случаях формы таблеток или пилюль композиции могут быть покрыты для задержки разрушения и всасывания в желудочно-кишечном тракте, тем самым обеспечивая стабильное в течение более длительного периода времени воздействие. Для орального введения соединения изобретения также подходят избирательно проницаемые мембраны, окружающие осмотически активное вытесняющее соединение. В этих последних средствах доставки жидкость из окружающей капсулу среды поглощается вытесняющим соединением, которое разбухает для вытеснения агента или композиции агентов через отверстие. Эти средства доставки могут фактически обеспечивать профиль доставки нулевого порядка в противоположность профилю доставки немедленного высвобождения рецептур, имеющему пик. Также может быть использовано время задержки материала, такого как глицерин моностеарат или глицерин стеарат. Оральные композиции могут включать стандартные основы, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, натрий сахарин, целлюлоза, карбонат магния, и т.д. Такие основы предпочтительно имеют фармацевтическую категорию.

Для оральных жидких препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители, эксципиент или растворители включают воду, солевые растворы, алкиленгликоли (например, пропиленгликоль), полиалкиленгликолевые (например, полиэтиленгликолевые) масла, спирты, слабо кислотные буферы с pH между pH 4 и pH 6 (например, ацетат, цитрат, аскорбат в концентрации между от около 1 mM до около 50 mM) и т.д. Дополнительно могут быть добавлены ароматизирующие агенты, консервирующие агенты, окрашивающие агенты, соли желчных кислот, ацилкамитины и тому подобное.

Также могут быть рассмотрены композиции для введения через другие пути. Для буккального введения композиции могут принимать форму таблеток, таблеток для

рассасывания, и т.д., сформулированных общепринятым способом. Жидкие рецептуры лекарств, пригодные для использования с распылителями и капельно-жидкостными устройствами и аэрозольными устройствами EHD, будут, как правило, включать соединение изобретения с фармацевтически приемлемой основой. Предпочтительно, фармацевтически приемлемая основа представляет собой жидкость, такую как спирт, вода, полиэтиленгликоль или перфторуглерод. Необязательно другое вещество может быть добавлено для аэрозольных свойств раствора или суспензии соединений изобретения. Предпочтительно, это вещество является жидкостью, такой как спирт, гликоль, полигликоль или жирная кислота. Специалисту в данной области известны другие способы рецептуры жидких растворов лекарств или суспензии, пригодных для использования в аэрозольных устройствах (см., например, Biesalski, U.S. Pat. No. 5,112,598; Biesalski, U.S. Pat. No. 5,556,611). Соединение изобретения также может быть сформулировано в ректальные или вагинальные композиции, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие общепринятые суппозиторные основы, такие как какао, масло или другие глицериды. Кроме того, для рецептур, описанных ранее, соединение изобретения также может быть сформулировано как препараты пролонгированного действия. Такие долго действующие рецептуры могут быть введены прививкой (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекцией. Таким образом, например, соединение изобретения может быть составлено в рецептуру с подходящими полимерными, или гидрофобными веществами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле), или ионообменными смолами, или в качестве умеренно растворимого производного, например, в качестве умеренно растворимой соли.

Когда соединение изобретения кислотное, оно может быть включено в состав какой-либо из вышеописанных рецептур в виде свободной кислоты, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. Фармацевтически приемлемые соли практически сохраняют активность свободной кислоты, могут быть получены реакцией с основаниями и проявляют большую растворимость в водных и других протонных растворителях, чем соответствующая свободная кислотная форма.

#### **Способы применения и дозы**

Соединение изобретения или их композиции обычно будут использоваться в количестве, эффективном для достижения предназначенной цели. Для применения при лечении шизофрении и родственных психотических расстройств, таких как острое маниакальное расстройство, биполярное расстройство, аутическое расстройство и депрессия. Соединения формулы (1) и композиции, содержащие соединение формулы (1), вводятся или применяются в терапевтически эффективном количестве.

Количество соединения изобретения, которое будет эффективно при лечении определенного расстройства или состояния, раскрытых в настоящем документе, будет зависеть от природы расстройства или состояния и может быть определено стандартными клиническими технологиями, известными в данной области, как ранее описано. Кроме того, могут быть дополнительно использованы *in vitro* или *in vivo* анализы для содействия установлению оптимального диапазона доз. Введенное количество соединения изобретения будет, естественно, зависеть, наряду с другими факторами, от субъекта, подвергающегося лечению и веса субъекта, тяжести болезни, способа введения и оценки лечащего врача. Например, дозировка может быть доставлена в фармацевтической композиции однократным введением, многократными применениями или контролируемым высвобождением. В предпочтительном варианте осуществления соединения изобретения доставляются оральным введением с

замедленным высвобождением. Предпочтительно, в этом варианте осуществления соединения изобретения вводятся два раза в день, и более предпочтительно, один раз в день. Введение доз может быть периодически повторено, может быть обеспечено  
 5 отдельно или в сочетании с другими лекарствами и может продолжаться столько, сколько требуется для эффективного лечения болезненного состояния или расстройства.

Соединения и/или композиции, содержащие соединение(я) структурной формулы (1), для фармакологического лечения шизофрении и родственных  
 10 психотических расстройств, таких как острое маниакальное расстройство, биполярное расстройство, аутистическое расстройство и депрессия, могут быть введены в пределах от 0,1 мг до 500 мг, предпочтительно от 1 мг до 100 мг в день, в одной или нескольких дозах и более предпочтительно 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг или 50 мг в день и наиболее предпочтительно 10 мг.

Соединения изобретения предпочтительно подвергаются анализу *in vitro* и *in vivo* на требуемую терапевтическую или профилактическую активность, перед  
 15 использованием по отношению к людям. Также могут быть продемонстрированы эффективность и безопасность соединений изобретения с использованием животных моделей.

Предпочтительно, терапевтически эффективная доза соединения изобретения, описанного в настоящем документе, будет обеспечивать терапевтическую пользу, не приводя к значительной токсичности. Токсичность соединений изобретения может  
 20 быть определена с использованием стандартных фармацевтических процедур и может быть легко установлена специалистом в данной области. Соотношение между дозами токсического и терапевтического эффекта является терапевтическим индексом. Соединение изобретения будет предпочтительно проявлять особенно высокие терапевтические индексы для лечения заболевания и расстройств. Дозировка  
 30 соединения изобретений, описанного в настоящем документе, будет предпочтительно в пределах циркулирующих концентраций, которые включают эффективную дозу с незначительной токсичностью или без токсичности.

В одном аспекте изобретения описаны способы лечения одного из психотических расстройств, шизофрении, острого маниакального расстройства, биполярного  
 35 расстройства, аутического расстройства или депрессии, включающие введение нуждающемуся в этом пациенту соединений настоящего изобретения.

В еще одном аспекте изобретения этим способом лечится шизофрения.

В еще одном аспекте изобретения этим способом лечится биполярное расстройство.

В одном аспекте изобретения соединения настоящего открытия применяют для  
 40 лечения психотических расстройств, шизофрении, острого маниакального расстройства, биполярного расстройства, аутического расстройства или депрессии.

В еще одном аспекте изобретения применение включает лечение шизофрении.

В еще одном аспекте изобретения применение включает лечение биполярного  
 45 расстройства.

В одном аспекте изобретения соединения настоящего изобретения применяются в изготовлении лекарственных средств для применения в лечении психотических расстройств, шизофрении, острого маниакального расстройства, биполярного  
 50 расстройства, аутического расстройства или депрессии, которыми лечат психотические расстройства, шизофрению, острое маниакальное расстройство, биполярное расстройство, аутическое расстройство или депрессию.

В еще одном аспекте изобретения - применение для лечения шизофрении.

В еще одном аспекте изобретения - применение для лечения биполярного расстройства.

### **Комбинированное лечение**

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения изобретения могут быть применены в комбинации с лечением с, по меньшей мере, одним другим терапевтическим средством. Соединение изобретения и терапевтическое средство могут действовать аддитивно или, более предпочтительно, синергетически. В предпочтительном варианте осуществления композиция, содержащая соединение изобретения, вводится одновременно с введением другого терапевтического средства, которое может быть частью той же композиции. В другом варианте осуществления композиция, содержащая соединение изобретения, вводится перед или после введения другого терапевтического средства.

### **Примеры**

Изобретение дополнительно определяется следующими примерами, которые подробно описывают получение соединений и композиции изобретения и анализы для применения соединений и композиций изобретения. Специалисту в данной области должно быть очевидно, что на практике могут быть применены многие модификации, вместе с материалами и способами, без выхода за рамки изобретения.

В примерах ниже, следующие сокращения имеют следующие значения. Если сокращение не определено, то оно имеет общепринятое значение.

Атм = Атмосфера

CDI = 1,1'-Карбонилдиимидазол

DCM = дихлорметан

DMAР = 4-N,N-диметиламинопиридин

DMF = N,N-диметилформамид

г = грамм

час = часы

л = литр

ЖХ/МС = жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

М = моль

мл = миллилитр

ммоль = миллимоль

нМ = наномоль

мкМ = микромоль

MTBE = метил трет-бутиловый эфир

кт = комнатная температура

TEA = триэтиламин

THF = тетрагидрофуран

TFA = трифторуксусная кислота

### **Пример 1**

6-Амино-2-*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-он (**2**) (схема 1). К суспензии 6-нитро-2-*H*-1,4-бензоксазин-3(4*H*)-она **1** (0,5 г, 0,0026 моль) и CuCl (0,77 г, 0,0078 моль) в безводном метаноле (25 мл), перемешиваемой при 25°C, добавляли боргидрид калия (0,98 г, 0,018 моль) по частям (экзотермически с выделением водорода). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Образовавшийся черный осадок отфильтровывали и промывали метанолом. Объединенные фильтрат и промывки подвергали выпариванию с получением 6-амино-2-*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-она, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с

использованием этилацетата. Твердое вещество коричневого цвета (0,29 г, 67%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,34 (с, 2H); 4,81 (с, 2H); 6,09 (дд,  $J=2,8, 8,4$  Гц, 1H); 6,14 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H); 6,59 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H); 10,44 (с, 1H).

### Пример 2

4-(4-(2-Метоксифенил)пиперазин-1-ил)-*N*-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)бутанамид (**4a**) (схема 1). Смесь 6-амино-2*H*-бензо[6][1,4]оксазин-3(4*H*)-она **2** (0,08 г, 0,0005 моль), 4-(4-(замещенный-фенил)пиперазин-1-ил)бутановой кислоты **3a** (0,0005 моль), дициклогексилкарбодиимида (0,1 г, 0,0005 моль), 4-(диметиламино)пиридина (0,006 г, 0,00005 моль) в 10 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. За ходом реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Реакционную смесь охлаждали; отфильтровывали для удаления высидившейся мочевины, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении для получения 4-(4-(замещенный-фенил)пиперазин-1-ил)-*N*-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)бутанамид **4a**, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% градиента этилацетата и метанола. Чистый продукт **4a** дал соответствующий требованиям  $^1\text{H}$  ЯМР и/или масс-спектральные данные. Твердое вещество белого цвета (0,06 г, 29%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,94-2,00 (м, 2H); 2,53-2,59 (м, 4H); 2,70 (ушир.с, 4H); 3,14 (ушир.с, 4H); 3,87 (с, 3H); 4,55 (с, 2H); 6,63 (дд,  $J=2,4, 8,8$  Гц, 1H); 6,84-6,88 (м, 2H); 6,93-6,95 (м, 2H); 6,99-7,04 (м, 1H); 7,82 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H); 9,04 (ушир.с, 1H); 9,12 (ушир.с, 1H). МС (ESI):  $m/z=425,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Пример 3

4-(4-(2,3-Дихлорфенил)пиперазин-1-ил)-*N*-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)бутанамид (**4b**) (схема 1). Соединение **4b** синтезировали с использованием протокола, описанного для синтеза соединения **4a** в примере 2 (схема 1). Твердое вещество белого цвета (0,08 г, 34%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,93-2,00 (м, 2H); 2,50-2,57 (м, 4H); 2,68 (ушир.с, 4H); 3,09 (ушир.с, 4H); 4,50 (с, 2H); 6,63 (дд,  $J=2,4, 8,8$  Гц, 1H); 6,88 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H); 6,99-6,92 (м, 1H); 7,13-7,20 (м, 2H); 7,71-7,72 (м, 1H); 8,46 (ушир.с, 1H); 8,58 (ушир.с, 1H). МС (ESI):  $m/z=463,2$  ( $\text{M}^+$ ).

### Пример 4

Гидрохлорид 4-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)-*N*-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)бутанамид (**5a**) (схема 1). К раствору 4-(4-(замещенный-фенил)пиперазин-1-ил)-*N*-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)бутанамид **4a** в 5 мл дихлорметана добавляли 2 мл раствора 2М  $\text{HCl}$  в диэтиловом эфире, и после этого раствор выпаривали при 25°C для получения гидрохлорида 4-(4-(замещенный-фенил)пиперазин-1-ил)-*N*-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)бутанамид **5a**. Чистые продукты **5a** дали соответствующие требованиям  $^1\text{H}$  ЯМР и/или масс-спектральные данные. Твердое вещество белого цвета (60 мг). МС (ESI):  $m/z=425,2$  ( $\text{M}-\text{HCl}$ ).

### Пример 5

Гидрохлорид 4-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)-*N*-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)бутанамид (**5b**) (схема 1). Соединение **5b** синтезировали с использованием протокола, описанного для синтеза соединения **5a** в примере 4 (схема 1). Твердое вещество белого цвета (40 мг). МС (ESI):  $m/z=463,2$  ( $\text{M}-\text{HCl}$ ).

### Пример 6

Этил 2-(4-метокси-2-нитрофенокси)ацетат (**8**) (схема 2). Смесь 4-метокси-2-

нитрофенола **6** (1,69 г, 0,01 моль), карбоната калия (2,76 г, 0,02 моль) и этилбромацетата **7** (1,1 мл, 0,01 моль) в 20 мл безводного ацетона нагревали с обратным холодильником в течение ночи (12 ч). За ходом реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь подвергали  
 5 выпариванию, остаток промывали водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и подвергали выпариванию для получения этил 2-(4-метокси-2-нитрофенокси)ацетата **8**, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с  
 10 использованием 0-50% градиента гексана и этилацетата. Твердое вещество желтого цвета (2,18 г, 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H); 3,82 (с, 3H); 4,25 (кв, J=7,2 Гц, 2H); 4,70 (с, 2H); 7,01 (д, J=9,2 Гц, 1H); 7,08 (дд, J=3,2, 9,2 Гц, 1H); 7,40 (д, J=2,8 Гц, 1H).

#### Пример 7

Этил 2-(4-гидрокси-2-нитрофенокси)ацетат (**9**) (схема 2). К раствору этил 2-(4-метокси-2-нитрофенокси)ацетата **8** (1,0 г, 0,004 моль) в 10 мл дихлорметана, охлажденному в ванне со льдом, по частям добавляли хлорид алюминия (1,6 г, 0,0133 моль). Полученную в результате смесь постепенно нагревали до комнатной  
 20 температуры и после этого нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушили над сульфатом натрия для получения этил 2-(4-гидрокси-2-  
 25 нитрофенокси)ацетата **9**, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гексана и этилацетата. Твердое вещество белого цвета (0,28 г, 37%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (т, J=6,8 Гц, 3H); 4,27 (кв, J=6,8 Гц, 2H); 4,71 (с, 2H); 6,32 (с, 1H); 6,90 (д, J=8,8 Гц, 1H); 6,99 (дд, J=3,2 Гц; 8,8 Гц, 1H); 7,30 (д, J=2,8 Гц, 1H).

#### Пример 8

Этил 2-(4-(4-бромбутоксид)-2-нитрофенокси)ацетат (**11**) (схема 2). К раствору этил 2-(4-гидрокси-2-нитрофенокси)ацетата **9** (0,17 г, 0,0007 моль) в 10 мл ацетона добавляли карбонат калия (0,39 г, 0,0028 моль). Реакционную смесь перемешивали при  
 35 комнатной температуре в течение 10 мин. После этого добавляли 1,4-дибромбутан **10** (0,33 мл, 0,0028 моль). Полученную в результате смесь подвергали нагреванию с обратным холодильником в течение 12 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Ацетон выпаривали и остаток промывали  
 40 водой, экстрагировали этилацетатом и сушили над сульфатом натрия для получения этил 2-(4-(4-бромбутоксид)-2-нитрофенокси)ацетата **11**, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% градиента гексана и этилацетата. Желтое масло (0,52 г, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (т, J=6,8 Гц, 3H); 1,91-1,98 (м, 2H); 2,02-2,09 (м, 2H); 3,48 (т, J=6,8 Гц, 2H); 3,99 (т, J=6,0 Гц, 2H);  
 45 4,26 (кв, J=6,8 Гц, 2H); 4,70 (с, 2H); 6,99-7,02 (м, 2H); 7,38 (д, J=3,2 Гц, 1H).

#### Пример 9

Этил 2-(4-(4-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)бутоксид)-2-нитрофенокси)ацетат **13a** (схема 2). Смесь этил 2-(4-(4-бромбутоксид)-2-нитрофенокси)ацетата **11** (0,0007 моль), гидрохлорида 1-(2-замещенный-фенил)пиперазина **12** (0,16 г, 0,0007 моль), *N,N*-диизопропилэтиламина (0,36 мл, 0,0021 моль) в 10 мл ацетонитрила подвергали  
 50 нагреванию при 60°C в течение 12 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Реакционную смесь подвергали выпариванию для удаления летучих компонентов и остаток промывали водой, экстрагировали

этилацетатом, органические экстракты промывали раствором бикарбоната натрия и сушили над сульфатом натрия для получения этил 2-(4-(4-(4-(замещенный-фенил)пиперазин-1-ил)бутоксид)-2-нитрофенокси)ацетата **13a**, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гексана и этилацетата. Чистый продукт **13a** дал соответствующие требованиям 1Н ЯМР и/или масс-спектральные данные. Бесцветное масло (0,3 г, 88%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (т, J=6,8 Гц, 3H); 1,70-1,72 (м, 2H); 1,82-1,85 (м, 2H); 2,47 (т, J=6,4 Гц, 2H); 2,67 (ушир.с, 4H); 3,10 (ушир.с, 4H); 3,86 (с, 3H); 3,98 (т, J=6,4 Гц, 2H); 4,24 (кв, J=6,8 Гц, 2H); 4,70 (с, 2H); 6,84-6,96-7,08 (м, 6H); 7,38 (д, J=2,8 Гц, 1H).

#### Пример 10

Этил 2-(4-(4-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)бутоксид)-2-нитрофенокси)ацетат **13b** (схема 2). Соединение **13b** получали с использованием протокола, описанного для синтеза соединения **13a**, как описано в примере 9 (схема 2). Желтое масло (0,3 г, 81%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (т, J=6,8 Гц, 3H); 1,70-1,73 (м, 2H); 1,80-1,85 (м, 2H); 2,48 (т, J=6,4 Гц, 2H); 2,65 (ушир.с, 4H); 3,07 (ушир.с, 4H); 3,99 (т, J=6,4 Гц, 2H); 4,26 (кв, J=6,8 Гц, 2H); 4,70 (с, 2H); 6,94-7,08 (м, 3H); 7,13-7,16 (м, 2H); 7,39 (д, J=3,2 Гц, 1H).

#### Пример 11

6-(4-(4-(2-Метоксифенил)пиперазин-1-ил)бутоксид)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-он (**14a**) (схема 2). Этил 2-(4-(4-(4-(замещенный-фенил)пиперазин-1-ил)бутоксид)-2-нитрофенокси)ацетат **13a** (0,1 г, 0,0002 моль) растворяли в смеси 10 мл этанола и 1,2 мл уксусной кислоты в 100-мл колбе, снабженной эффективным конденсатором, и перемешиваемую смесь приводили в состояние слабой рециркуляции. Добавляли железную пыль (0,084 г, 0,0015 моль), и затем немедленно гексагидрат хлорида железа(III) (0,01 г, 0,000034 моль). Смесь дополнительно нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, и после этого охлаждали и отфильтровывали с использованием воронки Бюхнера, промывали этанолом. Объединенный фильтрат и смывы подвергали выпариванию. К остатку добавляли этилацетат и воду, и водный слой два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили и концентрировали для получения 6-(4-(4-(замещенный-фенил)пиперазин-1-ил)бутоксид)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-она **14a**, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гексана и этилацетата. Чистый продукт **14a** дал соответствующий требованиям 1Н ЯМР и/или масс-спектральные данные. Бесцветное масло (0,08 г, 97%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,70 (ушир.с, 2H); 1,78 (ушир.с, 2H); 2,47 (ушир.с, 2H); 2,67 (ушир.с, 4H); 3,10 (ушир.с, 4H); 3,86 (с, 3H); 3,91 (ушир.с, 2H); 4,55 (с, 2H); 6,38 (ушир.с, 1H); 6,48-6,50 (м, 1H); 6,85-6,99 (м, 5H); 9,12 (ушир.с, 1H). МС (ESI): m/z=412,3 (M<sup>+</sup>+H).

#### Пример 12

6-(4-(4-(2,3-Дихлорфенил)пиперазин-1-ил)бутоксид)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-он (**14b**) (схема 2). Соединение **14b** готовили с использованием протокола, описанного для синтеза соединения **14a**, как описано в примере 11 (схема 2). Бесцветное масло (0,1 г, 42%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,79 (ушир.с, 4H); 2,74 (ушир.с, 2H); 2,96 (ушир.с, 4H); 3,17 (ушир.с, 4H); 3,91 (с, 2H); 4,05 (с, 2H); 6,44 (с, 1H); 6,48 (дд, J=2,4 Гц; 8,8 Гц, 1H); 6,85 (д, J=8,8 Гц, 1H); 6,96 (дд, J=2,0 Гц; 7,2 Гц, 1H); 7,12-7,19 (м, 2H); 9,49 (с, 1H); 9,87 (ушир.с, 1H). МС (ESI): m/z=450,2 (M<sup>+</sup>).

#### Пример 13

Гидрохлорид 6-(4-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)бутоксид)-2*H*-бензо[*b*][1,4]



оксазин-3(4*H*)-она (**15a**) (схема 2). К раствору 6-(4-(4-(замещенный-фенил)пиперазин-1-ил)бутоксид)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-она **14a** в 5 мл дихлорметана добавляли 2 мл раствора 2М HCl в диэтиловом эфире, и после этого раствор подвергали выпариванию при 25°C для получения гидрохлорида 6-(4-(4-(замещенный-фенил)пиперазин-1-ил)бутоксид)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-она **15a**. Чистые продукты **15a** дали соответствующие требованиям <sup>1</sup>H ЯМР и/или масс-спектральные данные. Твердое вещество белого цвета (0,08 г). МС (ESI): *m/z*=412,3 (М-HCl).

#### Пример 14

6-(4-(4-(2,3-Дихлорфенил)пиперазин-1-ил)бутоксид)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-она гидрохлорид (**15b**) (схема 2). Соединение **15b** получали с использованием протокола, описанного для синтеза соединения **15a**, как описано в примере 13 (схема 2). Твердое вещество белого цвета (0,28 г). МС (ESI): *m/z*=450,2 (М-HCl).

#### Фармакологические результаты *in vitro*

Производные арилпиперазина, содержащие формулу (1), описанную в этом изобретении, испытывали в фармакологических анализах *in vitro* для определения их активности по отношению к рецепторам дофамина, D<sub>2S</sub>, серотонина, 5-HT<sub>1A</sub> и серотонина 5-HT<sub>2A</sub>. Протоколы анализов *in vitro* и литературные источники описаны в настоящем документе.

Анализ связывания дофамина, D<sub>2S</sub> (рекомбинантный человеческий)

Материалы и методы:

Источник рецептора: рекомбинантный человеческий экспрессированный в клетках CHO

Меченый лиганд: [<sup>3</sup>H]спиперон (20-60 Ci/ммоль)

Контрольное соединение: галоперидол

Условия инкубирования: реакции выполняли в 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4), содержащем 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, в течение 60 минут при 25°C. Реакцию останавливали быстрой вакуумной фильтрацией через фильтры из стекловолокна. Определяли уловленную на фильтрах радиоактивность, и значение сравнивали с контрольными значениями для того, чтобы установить все взаимодействия испытываемых соединений с клонированным коротким участком связывания дофамина - D<sub>2</sub> (литературный источник: Jarvis, K.R. et al. Journal of Receptor Research 1993, 13(1-4), 573-590; Gundlach, A.L. et al. Life Sciences 1984, 35, 1981-1988.)

Анализ связывания серотонина, 5HT<sub>1A</sub> (рекомбинантный человеческий)

Материалы и методы:

Источник рецептора: рекомбинантный человеческий экспрессированный в HEK-293 клетках

Меченый лиганд: [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT (221 Ci/ммоль).

Контрольное соединение: 8-OH-DPAT

Условия инкубирования: реакции выполняли в 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4), содержащем 10 mM MgSCl<sub>2</sub>, 0,5 mM EDTA и 0,1% аскорбиновой кислоты, при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию останавливали быстрой вакуумной фильтрацией через фильтры из стекловолокна. Радиоактивность, уловленную на фильтрах, определяли, и значение сравнивали с контрольными значениями для того, чтобы установить любые взаимодействия испытываемых соединений с клонированным сайтом связывания серотонина-5HT<sub>1A</sub> (литературный источник: Hoyer, D. et al. Eur. Journal Pharmacol. 1985, 118, 13-23; Schoeffter, P. и Hoyer, D. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 1989, 340, 135-138).

Анализ связывания серотонина, 5HT<sub>2A</sub> (человеческий)

Материалы и методы:

Источник рецептора: человеческое корковое вещество

Меченый лиганд: [ $^3\text{H}$ ]-кетансерин (60-90 Ci/ммоль)

Контрольное соединение: кетансерин

Условия инкубирования: реакции выполняли в 50 мМ TRIS-HCl (pH 7,6) при комнатной температуре в течение 90 минут. Реакцию останавливали быстрой вакуумной фильтрацией через фильтры из стекловолокна. Радиоактивность, уловленную на фильтрах, определяли и значение сравнили с контрольными значениями для того, чтобы установить все взаимодействия испытываемых соединений с сайтом связывания серотонина-5HT<sub>2A</sub> (Литературный источник: Leysen, J.E. et al. Mol. Pharmacol. 1982, 21, 301-314; Martin, G.R. и Humphrey, P.P.A. Neuropharmacol. 1994, 33(3/4), 261-273.)

Анализы связывания меченого лиганда для дофамина-D<sub>2S</sub>, серотонина-5HT<sub>1A</sub> и серотонина-5HT<sub>2A</sub> были выполнены при шести различных концентрациях и исследуемые концентрации составляли 0,5 нМ, 1 нМ, 10 нМ, 100 нМ, 300 нМ и 1000 нМ.

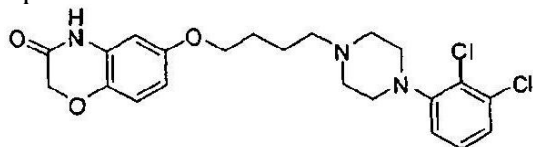
Фармакологические активности *in vitro* выбранных соединений с использованием анализов связывания меченого лиганда отражены в следующей таблице.

| Соединение             | Анализ | IC <sub>50</sub> | Ki       |
|------------------------|--------|------------------|----------|
| <b>15a</b> (Пример 13) | D2S    | 0,98 нМ          | 0,30 нМ  |
| <b>15a</b> (Пример 13) | 5-HT1A | 0,97 нМ          | 0,65 нМ  |
| <b>15a</b> (Пример 13) | 5-HT2A | 262 нМ           | 118 нМ   |
| <b>15b</b> (Пример 14) | D2S    | 1,96 нМ          | 0,61 нМ  |
| <b>15b</b> (Пример 14) | 5-HT1A | 2,25 нМ          | 1,50 нМ  |
| <b>15b</b> (Пример 14) | 5-HT2A | 130 нМ           | 58,50 нМ |

Несмотря на то, что изобретение было подробно продемонстрировано и описано на вариантах предпочтительного осуществления и различных альтернативных вариантах осуществления, специалистам в данной области должно быть понятно, что в отношении этого могут быть произведены различные изменения в форме и деталях без отклонения от основной идеи и выхода за рамки изобретения. Все напечатанные описания изобретения к патенту и вышеупомянутые публикации в этой заявке включены в настоящий документ во всей полноте путем ссылки.

### Формула изобретения

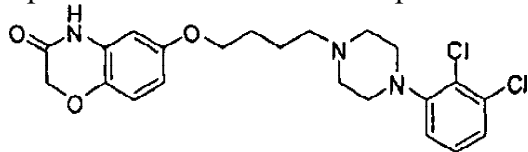
1. Соединение, имеющее структуру соединения 14b, или его фармацевтически приемлемая соль:



Соединение 14b

2. Соединение по п.1, где соединение находится в форме гидрохлоридной соли.

3. Соединение, имеющее структуру соединения 14b, или его фармацевтически приемлемая соль или изомер:



Соединение 14b

где один или несколько атомов водорода необязательно заменены  $^2\text{H}$  (дейтерием).

4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель.

5. Способ лечения психотических расстройств, шизофрении, острого маниакального расстройства, биполярного расстройства, аутического расстройства или депрессии, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции по п.4.

6. Способ по п.5, где указанным способом лечат шизофрению.

10 7. Способ по п.5, где указанным способом лечат биполярное расстройство.

15

20

25

30

35

40

45

50