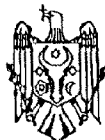




MD 4639 B1 2019.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4639** (13) **B1**

(51) Int.Cl: *C07D 213/30* (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/78 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2016 0066
(22) Data depozit: 2012.07.06

(67) Numărul cererii transformate și data transformării:

(31) Nr.: PCT/EP2012/063219

(32) Data: 2012.07.06

(33) Țara: EP

(41) Data publicării cererii:

2016.09.30, BOPI nr. 9/2016

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2019.07.31, BOPI nr. 7/2019

(62) Divizată din cererea:
Nr.: a 2014 0001 Data: 2016.06.13

(85) 2014.01.03

(86) PCT/EP2012/063219, 2012.07.06

(87) WO 2013/007621 A1, 2013.01.17

(71) Solicitant: H. LUNDBECK A/S, DK

(72) Inventatori: ESKILDSSEN Jørgen, DK; SAMS Anette Graven, DK; PÜSCHL Ask, DK

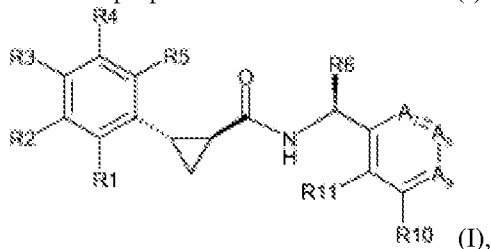
(73) Titular: H. LUNDBECK A/S, DK

(74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila

(54) Modulatori alosterici pozitivi ai receptorului nicotinic acetilcolinic

(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție se referă la derivați de
fenil-ciclopropancarboxamidă cu formula (I):



2
unde R1-R5 reprezintă H, R6 reprezintă
metoximetil, A₈ reprezintă N, și R10, R11, A₇
și A₉ sunt definiți în descrierea invenției.

Invenția se referă, de asemenea la
compoziții, care conțin compuși menționați, și
la metode de tratament al afecțiunilor, care
includ administrarea acestora. Compuși
menționați reprezintă modulatori alosterici

MD 4639 B1 2019.07.31

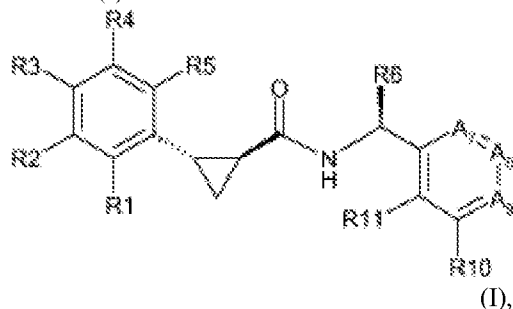
pozitivi (PAM) ai receptorului $\alpha 7$ nicotinic al acetilcolinei.

Revendicări: 9

(54) Positive allosteric modulators of nicotinic acetylcholine receptor

(57) Abstract:

The invention relates to phenyl-cyclopropanecarboxamide derivatives of formula (I):



wherein R1-R5 are H, R6 is methoxymethy, A₈ is N, and R10, R11, A₇ and A₉ are as defined in the disclosure of the invention.

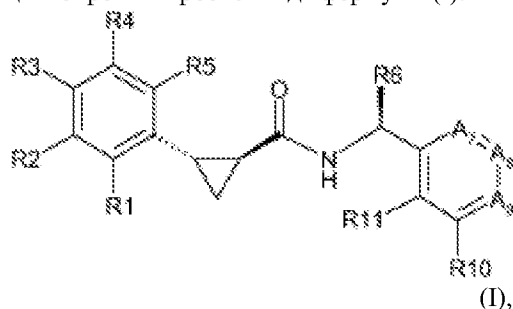
The invention also relates to compositions comprising said compounds, and to methods of treating diseases comprising their administration. The compounds referred to are positive allosteric modulators (PAMs) of the nicotinic acetylcholine $\alpha 7$ receptor.

Claims: 9

(54) Позитивные аллостерические модуляторы никотинового рецептора ацетилхолина

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к производным фенил-циклопропанкарбоксиамида формулы (I):



где R1-R5 является H, R6 является метоксиметил, A₈ является N, и R10, R11,

A₇ и A₉ определены в описании изобретения.

Изобретение также относится к композициям, содержащим вышеуказанные соединения, и к способам лечения заболеваний, включающим их прием. Упомянутые соединения являются положительными аллостерическими модуляторами (PAM) никотинового $\alpha 7$ -рецептора ацетилхолина.

П. формулы: 9

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Prezentă invenție se referă la unii compuși utili în terapie, la compozițiile care conțin acești compuși și la metode de tratare a bolilor care prevăd administrarea compușilor menționați. Compușii menționați reprezintă modulatori alosterici pozitivi (PAM) ai receptorului nicotinic al acetilcolinei.

10 Receptorii nicotinici ai acetilcolinei (nAChR) se referă la familia de canale ionice dependente de liganzi și deschiderea canalului și dirijează fluxul de cationi, inclusiv de calciu. nAChR sunt activați endogen de acetilcolină (ACh) și pot fi divizați în receptori nicotinici ai joncțiunii neuromusculare și receptori nicotinici neuronali (NNR). NNR sunt larg exprimați în întregul sistem nervos central (SNC) și în sistemul nervos periferic (SNP). Se consideră, că NNR au un rol important în funcționarea SNC prin modularea eliberării numeroșilor neurotransmițători, de exemplu, a ACh, a norepinefrinei, dopaminei, serotoninei și GABA, printre altele, rezultând cu o gamă largă de efecte fiziologice.

15 Până în prezent au fost raportate șaptesprezece subunități de nAChR, care sunt identificate ca $\alpha 2$ - $\alpha 10$, $\beta 1$ - $\beta 4$, Γ , δ și ϵ . Dintre aceste subunități nouă subunități, $\alpha 2$ până la $\alpha 7$ și $\beta 2$ până la $\beta 4$, există vizibil în creierul de mamifere. Există numeroase complexe de nAChR distincte funcțional, de exemplu cinci subunități $\alpha 7$ pot forma un receptor în formă de pentamer homomeric funcțional sau combinații de diferite subunități pot forma receptori heteromerici, cum ar fi receptorii $\alpha 4\beta 2$ și $\alpha 3\beta 4$ (Gotti C. et al., Prog. Neurobiol., 2004, 74: 363-396; Gotti C. et al., Biochemical Pharmacology, 2009, 78: 703-711).

20 Receptorul homomeric $\alpha 7$ este unul dintre cei mai răspândiți NNR, deopotrivă cu receptorii $\alpha 4\beta 2$, în creier, în care sunt mai exprimați în hipocampus, cortex, în nucleii talamici, în zona tegumentală ventrală și în substanța neagră (Broad L.M. et al., Drugs of the Future, 2007, 32 (2): 161-170; Poorthuis RB, Biochem Pharmacol. 2009, 1, 78 (7): 668-76).

25 Rolul $\alpha 7$ -NNR în semnalizarea neuronală a fost studiat în mod activ. S-a demonstrat, că $\alpha 7$ -NNR reglează excitabilitatea interneuronală și modulează eliberarea excitantului, precum și a neurotransmițătorilor inhibitori. În plus, s-a raportat că $\alpha 7$ NNR sunt implicați în efectele neuroprotectoare în modele experimentale de leziuni celulare (Shimohama S., Biol Pharm Bull. 2009, 32 (3): 332-6).

Studiile au arătat ca subunitățile $\alpha 7$, exprimate recombinant in-vitro, se activează și se desensibilizează rapid, și prezintă o permeabilitate pentru calciu relativ mai mare, comparativ cu alte combinații de NNR (Papke R.L. et al., J Pharmacol Exp Ther. 2009, 329 (2): 791-807).

35 NNR, în general, sunt implicați în diferite funcții cognitive, cum ar fi învățarea, memoria și atenția, și, prin urmare, în tulburări ale SNC, cum este boala Alzheimer (AD), boala Parkinson (PD), tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD), sindromul Tourette, schizofrenia, tulburarea bipolară, durerea și dependență de tutun (Keller J.J. et al., Behav Brain Res. 2005, 162: 143-52; Haydar S.N. et al., Curr Top Med Chem 2010, 10 (2): 144-52).

40 $\alpha 7$ -NNR, în particular, sunt, de asemenea, implicați în tulburări cognitive, inclusiv, de exemplu, ADHD, tulburări de spectrul autismului, AD, tulburări cognitive ușoare (MCI), deprecierea memoriei asociată cu vârsta (AAMI), demența senilă, degenerare lobară frontotemporală, demența asociată cu HIV (AU), tulburări cognitive asociate cu HIV (HIV-CI), boala Pick, demența asociată cu corpi Lewy, tulburări cognitive asociate cu scleroza multiplă, demența vasculară, tulburări cognitive în epilepsie, tulburări cognitive asociate cu X fragil, tulburări cognitive asociate cu ataxia Friedreich și demența asociată cu sindromul Down, precum și de tulburări cognitive asociate cu schizofrenia. Adicional $\alpha 7$ -NNR s-au dovedit a fi implicați în efectele neuroprotectoare ale nicotinei, atât in-vitro (Jonnala R.B. et al., J. Neurosci Res., 2001, 66: 565-572), cât și in vivo (Shimohama S., Brain Res., 1998, 779: 359-363), precum și în semnalizarea durerii. În particular, neurodegenerarea stă la baza multor tulburări progresive ale SNC, incluzând, dar nefiind exhaustive, AD, PD, scleroza amiotrofică laterală, boala Huntington, demența cu corpi Lewy, precum și funcția diminuată a SNC rezultată din leziuni cerebrale traumatice. De exemplu, deficiențele de funcție a $\alpha 7$ -NNR datorită peptidelor beta-amiloide, legate de AD, au fost implicate ca un factor-cheie în dezvoltarea deficitelor cognitive asociate cu boala (Liu Q.-S., et al., PNAS, 2001, 98: 4734-4739). Astfel, modularea activității $\alpha 7$ -NNR demonstrează potențialul de perspectivă pentru a preveni sau a trata numeroase din bolile menționate anterior, cum ar fi AD, alte demențe, alte boli

neurodegenerative, schizofrenia și neurodegenerarea, în asociere cu patologia de bază care implică în procesul patologic funcția cognitivă incluzând, de exemplu, aspecte legate de învățare, memorie și atenție (Thomsen M.S. et al., *Curr Pharm Des.* 2010 Jan., 16 (3):323-43; Olincy A. et al., *Arch Gen Psychiatry.* 2006, 63 (6): 630-8; Deutsch S.I., *Clin Neuropsychopharmacol.* 2010, 33 (3): 14-20; Feuerbach D., *Neuropharmacology.* 2009, 56 (1): 254-63).

Liganzii NNR, inclusiv liganzii $\alpha 7$, de asemenea, sunt implicați în controlul masei corporale, inflamației diabetice, tulburărilor obsesiv-compulsive (TOC), angiogenezei și ca analgezice potențiale (Marrero M.B. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010, 332 (1):173-80; Vincler M., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2005, 14 (10): 1191-1198; Rosas-Ballina M., *J. Intern Med* 2009 265 (6): 663-79; Arias H.R., *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009, 41(7): 1441-51; Tizabi Y., *Biol Psihiatri.* 2002, 51 (2):164-71).

Nicotina este cunoscută pentru creșterea atenției și a performanțelor cognitive, reducerea anxietății, îmbunătățirea filtrajului senzorial și efectele analgezice și neuroprotectoare atunci când este administrată. Aceste efecte sunt mediate de efectul neselectiv al nicotinei asupra numeroase subtipuri de receptori nicotiniici. Cu toate acestea, nicotina exercită, de asemenea, evenimente adverse, cum ar fi problemele cardiovasculare și gastro-intestinale (Karaconji I.B et al., *Arh. Hig Rada Toksikol.* 2005, 56 (4): 363-71). Prin urmare, există necesitatea identificării compușilor subtip- selectivi care păstrează efectele benefice ale nicotinei, sau a unui ligand NNR, în timp ce elimină sau reduce efectele adverse.

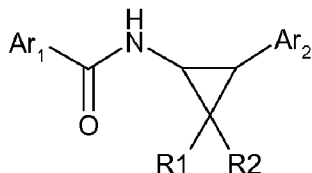
Exemplele raportate de liganzi NNR sunt agonistii $\alpha 7$ -NNR, cum ar fi DMXB-A, SSR180711 și ABT-107, care au manifestat unele efecte benefice asupra procesului cognitiv atât la rozătoare, cât și la om (H312: 1213-1222; Olincy A. et al., *Arch Gen Psychiatry.* 2006 63 (6): 630-8; Pichat P., et al., *Neuropsychopharmacology.* 2007 32 (1): 17-34; Bitner R.S., *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 1; 334 (3): 875-86). În plus, modularea $\alpha 7$ -NNR a fost raportată ca diminuând simptomele negative la pacienții cu schizofrenie (Freedman R. et al., *Am J Psychiatry.* 2008 165 (8): 1040-7).

În pofida efectelor benefice ale liganzilor NNR, este incert faptul, dacă tratamentul cronic cu agonisti afectând NNR mai poate oferi beneficii suboptimale datorită activării și desensibilizării susținute a NNR, în special a subtipului $\alpha 7$ al NNR. Spre deosebire de agonisti, administrarea unui modulator alosteric pozitiv (PAM) poate consolida transmisia colinergică endogenă fără stimularea directă a receptorului țintă. PAM nicotiniici pot modula selectiv activitatea ACh pentru NNR, conservând cinetica activării și dezactivării receptorului. În consecință, au apărut PAM selectivi pentru $\alpha 7$ - NNR (Faghieh R., *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2007, 2 (2): 99-106).

Prin urmare, ar fi benefică intensificarea funcției $\alpha 7$ -NNR prin sporirea efectului neurotransmițătorului endogen al acetilcolinei prin PAM. Aceasta ar putea consolida neurotransmisia colinergică endogenă fără activarea directă a $\alpha 7$ -NNR, similar agonistilor. Într-adevăr, PAM pentru îmbunătățirea activității canalului s-au dovedit a fi clinic benefice pentru receptori GABA în care benzodiazepinele și barbituricele se comportă ca PAM acționând la site anumit (Hevers W. et al., *Mol. Neurobiol.*, 1998, 18: 35-86).

Până în prezent sunt cunoscute numai câteva PAM NNR, cum ar fi 5-hidroxiindol (5-HI), ivermectina, galantamina și SLURP-1, o peptidă derivată din acetilcolinesterază (AChE). Genistein, un inhibitor al kinazei, a fost de asemenea raportat ca amplificând răspunsurile $\alpha 7$. Pentru PNU-120596, un derivat de uree, a fost raportată o creștere a eficienței ACh, precum și ameliorarea deficiențelor auditive induse de amfetamină la șobolani. De asemenea, au fost raportați compușii NS1738, JNJ-1930942 și compusul 6 care potențează răspunsul ACh și exercită efecte benefice în modele experimentale de prelucrare senzorială și cognitivă la rozătoare. Alte PAM-NNR includ derivați de cuinuclidină, indol, benzopirazol, tiazol și benzoizotiazoli (Hurst R.S. et al., *J. Neurosci.* 2005, 25: 4396-4405; Timmermann D.B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 323 (1): 294-307; Ng H.J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. US A.* 2007, 8, 104 (19): 8059-64; Dinklo T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011, 336 (2): 560-74).

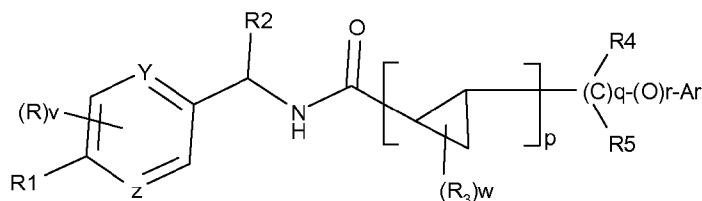
Sunt descriși compușii cu structura



care sunt menționați a fi PAM ai $\alpha 7$ -NNR WO 2009/043784 [1].

În prezent se știe, că PAM- $\alpha 7$ -NNR demonstrează, în general, o activitate slabă, au o serie de efecte nespecifice sau pot realiza doar acces limitat la sistemul nervos central unde $\alpha 7$ -NNR sunt exprimați abundent. Prin urmare, ar fi benefică identificarea și furnizarea de compuși PAM ai $\alpha 7$ -NNR și compoziții noi pentru tratamentul bolilor și tulburărilor în care sunt implicați $\alpha 7$ -NNR. Ar putea fi, de asemenea, deosebit de benefică o eficiență înaltă a tratamentului cu asemenea compuși cu reducerea efectelor adverse asociate cu compușii direcționați asupra receptorilor nicotiniici neuronalii prin modularea selectivă a $\alpha 7$ -NNR.

Sunt descriși compușii cu structura

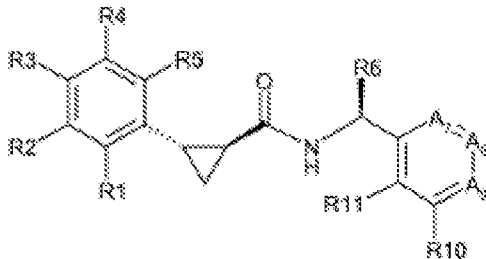


ca blocante ale canalelor de calciu sau de sodiu WO 2010/137351 [2]. Exemplele de compuși menționați [2] nu sunt prevăzute de a fi incluse în prezenta invenție.

În special compușii, care reprezintă {(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic, {(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-(2-clor-4-fluor-fenil) ciclopropanocarboxilic și {(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxilic sunt descriși [2] și sunt excluși din prezenta invenție.

Scopul prezentei invenții este de a furniza compuși care sunt modulatori alosterici pozitivi (PAM) ai receptorului nicotinic al acetilcolinei de subtipul $\alpha 7$.

Compușii prezentei invenție sunt definiți prin formula [I] următoare:



[I]

în care R1, R2, R3, R4 și R5 sunt selectați independent unul de celălalt dintre H, C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₁₋₆ alcoxi, ciano și halogen, în care C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil și C₂₋₆ alchinil sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre clor și fluor;

R6 este selectat dintre C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil și C₁₋₆ alcoxi, în care C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil și C₂₋₆ alchinil menționați sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți independent selectați dintre hidroxi, C₁₋₆ alcoxi și fluor;

A7 reprezintă C-R7 sau N, A8 reprezintă C-R8 sau N și A9 reprezintă C-R9 sau N, cu condiția ca cel puțin unul dintre A7, A8 sau și 9 reprezintă N și cel mult doi dintre A7, A8 și A9 reprezintă N;

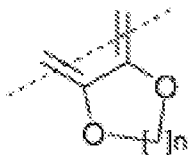
R7, R8, R9, R10 și R11 sunt selectați, independent unul de celălalt, dintre H, C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₁₋₆ alcoxi, ciano, NR₁₂R₁₃, C₁₋₆ alchilsulfonil, halogen și OR₁₄, în

care C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil sau C₁₋₆ alcoxi sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintre clor, fluor, C₁₋₆ alcoxi, cian și NR₁₂R₁₃;

R₁₂ și R₁₃ reprezintă independent hidrogen, C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil și C₂₋₆ alchinil;

R₁₄ reprezintă un fragment din ciclul monociclic saturat având 4-6 atomi în inel, în care unul dintre acești atomi ai ciclului este O și ceilalți sunt C;

sau R₉ și R₁₀ pot fi cuplați împreună pentru a forma fragmentul indicat în continuare



în care n este 1, 2 sau 3;

și sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora;

cu condiția, că compusul cu formula [I] este altul decât

{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;

{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-(2-clor-4-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic;

{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-ciclopropancarboxilic.

Intr-o realizare invenția se referă la un compus cu formula [I] și la sărurile farmaceutic acceptabile ale acestuia pentru utilizare în terapie.

Intr-o realizare invenția se referă la un compus cu formula [I] și la sărurile farmaceutic acceptabile ale acestuia pentru utilizare în tratamentul unei boli sau tulburări selectate dintre psihoză, schizofrenie, tulburări cognitive, tulburări cognitive asociate cu schizofrenia, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD), tulburări din spectrul autismului, boala Alzheimer (AD), tulburări cognitive ușoare (MCI); tulburări de memorie asociate cu vârsta (AAMI), demență senilă, demența în SIDA, boala Pick, demență asociată cu corpi Lewy, demență asociată cu sindromul Down, boala Huntington, boala Parkinson (PD), tulburări obsesiv-compulsive (OCD); leziuni cerebrale traumatice, epilepsie, stres post-traumatic, sindromul Wernicke-Korsakoff (WKS); amnezia post-traumatică; deficiențe cognitive asociate cu depresia, diabetul zaharat, controlul masei corporale, afecțiuni inflamatorii, reducerea angiogenezei, scleroza laterală amiotrofică și durere.

Intr-o realizare invenția se referă la o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus cu formula [I] și sărurile farmaceutic acceptabile ale acestuia și unul sau mai mulți purtători sau excipienți farmaceutic acceptabili.

Intr-o realizare invenția se referă la un set care conține un compus cu formula [I] și sărurile farmaceutic acceptabile ale acestuia împreună cu un compus selectat din lista constând din inhibitori ai acetilcolinesterazei; antagoniști ai receptorilor glutamatului; inhibitori de transport al dopaminei; inhibitori de transport al noradrenalinei; antagoniști D₂; agoniști D₂ parțiali; antagoniști PDE10; antagoniști 5-HT_{2A}; antagoniști 5-HT₆; antagoniști KCNQ; blocante ale canalelor de litiu, de sodiu și potențiatori de semnal GABA.

Intr-o realizare invenția se referă la o metodă de tratament al unei boli sau tulburări selectate dintre: psihoză, schizofrenie, tulburări cognitive, tulburări cognitive asociate cu schizofrenia; tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD); tulburări din spectrul autismului, boala Alzheimer (AD), tulburări cognitive ușoare (MCI); tulburări de memorie asociate cu vârsta (AAMI), demență senilă, demența în SIDA, boala Pick, demență asociată cu corpi Lewy, demență asociată cu sindromul Down, boala Huntington, boala Parkinson (PD), tulburări obsesiv-compulsive (OCD); leziuni cerebrale traumatice, epilepsie, stres post-traumatic, sindromul Wernicke-Korsakoff (WKS); amnezia post-traumatică; deficiențe cognitive asociate cu depresia, diabetul zaharat, controlul masei corporale, afecțiuni inflamatorii, reducerea angiogenezei, scleroza laterală amiotrofică și durere, care prevede administrarea unei cantități terapeutice eficiente de un compus cu formula [I] și de săruri farmaceutic acceptabile ale acestuia.

Intr-o realizare invenția se referă la utilizarea unui compus conform cu formula [I] și a sărurilor farmaceutic acceptabile ale acestuia pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul unei boli sau tulburări selectate dintre: psihoză, schizofrenie, tulburări cognitive, tulburări cognitive asociate cu schizofrenia; tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție

(ADHD); tulburări din spectrul autismului, boala Alzheimer (AD), tulburări cognitive ușoare (MCI); tulburări de memorie asociate cu vârsta (AAMI), demență senilă, demența în SIDA, boala Pick, demență asociată cu corpi Lewy, demență asociată cu sindromul Down, boala Huntington, boala Parkinson (PD), tulburări obsesiv-compulsive (OCD); leziuni cerebrale traumatiche, epilepsie, stres post-traumatic, sindromul Wernicke-Korsakoff (WKS); amnezia post-traumatică; deficiențe cognitive asociate cu depresia, diabetul zaharat, controlul masei corporale, afecțiuni inflamatorii, reducerea angiogenezei, scleroza laterală amiotrofică și durere.

În prezenta descriere "opțional substituit" înseamnă, că fragmentul indicat poate fi sau poate a nu fi substituit, iar când este substituit este mono-, di- sau tri-substituit, cum ar fi cu 1, 2 sau 3 substituenți. În unele cazuri substituentul este selectat independent din grupa formată din C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, fenil, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi și halogen. Se subînțelege, că în cazul în care nu există substituenți indicați pentru un fragment "opțional substituit", atunci această poziție este ocupată de un atom de hidrogen.

În prezenta descriere "alchil" este prevăzut pentru a indica o hidrocarbură liniară, ramificată și/sau ciclică saturată. În special "C₁₋₆ alchil" este prevăzut pentru a indica o asemenea hidrocarbură având 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon. Exemplele de C₁₋₆ alchil includ metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, metilciclopropil, 2-metil-propil și terț-butil. Exemplele de C₁₋₆ alchil substituit includ de exemplu, fluorometil și hidroximetil.

În prezenta descriere "alchenil" este prevăzut pentru a indica o hidrocarbură nearomatică, liniară, ramificată și/sau ciclică conținând cel puțin o legătură dublă carbon-carbon. În particular "C₂₋₆ alchenil" este prevăzut pentru a indica o asemenea hidrocarbură având 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon. Exemplele de C₂₋₆ alchenil includ etenil, 1-propenil, 2-propenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil și ciclohexenil.

În prezenta descriere "alchinil" este destinat pentru a indica o hidrocarbură nearomatică, liniară, ramificată și/sau ciclică conținând cel puțin o legătură triplă carbon-carbon și opțional, de asemenea, una sau mai multe legături duble carbon-carbon. În particular, "C₂₋₆ alchinil" este destinat pentru a indica o asemenea hidrocarbură având 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon. Exemplele de C₂₋₆ alchinil includ etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-butinil, 2-butinil, 3-butinil și 5-but-1-en-3-inil.

În prezenta descriere "hidroxi" se intenționează să indice -OH.

În prezenta descriere "alcoxi" este prevăzut să indice un radical cu formula -OR', în care R' indică alchil așa cum este definit mai sus. În particular, "C₁₋₆ alcoxi" este prevăzut pentru a indica așa un fragment, în care partea alchil are 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon. Exemplele de "C₁₋₆ alcoxi" includ metoxi, etoxi, n-butoxi și terț-butoxi.

În prezentul context "alchilsulfonil" este prevăzut să indice -S(O)₂alchil. În particular, C₁₋₆ alchilsulfonil este prevăzut pentru a indica un astfel de fragment, în care partea alchil are 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon. Într-o mențiune specială reprezintă metilsulfonil.

În prezentul context prin "fragment monociclic" se subînțelege un fragment ciclic care cuprinde un singur ciclu, fragmentul ciclic poate fi saturat sau nesaturat.

În prezentul context termenii "halo" și "halogen" sunt utilizați interschimbabil și se referă la fluor, clor, brom sau iod.

În prezentul context termenul "cian" indică grupa -C≡N, care constă dintr-un atom de carbon triplu-cuplat la un atom de azot.

În prezentul context "atom din ciclu" este destinat pentru a indica atomii care constituie un ciclu și atomii din ciclu sunt selectați dintre C, N, O și S. Ca exemplu, atât benzenul, cât și toluenul au 6 atomi de carbon ca atomi în ciclu, în timp ce piridina are 5 atomi de carbon și 1 azot ca atomi în ciclu.

În prezentul context "heteroatom" înseamnă un atom de azot, oxigen sau sulf.

În prezentul context "deuteriu" indică izotopul hidrogenului atomic constituit dintr-un proton și un neutron în nucleul său și având astfel o greutate aproximativă de doi (2). Deuteriul este reprezentat ca D, d sau ²H. Un exemplu de un substituent care conține deuteriu este (2,2,2-d₃)-etoxi, în care trei dintre atomii de hidrogen din etoxi sunt izotopi ²H.

În prezentul context, "exces enantiomeric" reprezintă excesul în % de un compus într-un amestec de enantiomeri ai compusului. Dacă, de exemplu, excesul enantiomeric constituie 90%, atunci raportul compusului la enantiomerul său este de 95:5 și în cazul, în care excesul enantiomeric constituie 95%, raportul compusului la enantiomerul său este de 97,5:2,5. De

asemenea, "exces diastereomeric" reprezintă excesul în % de un compus într-un amestec de diastereomeri ai compusului.

În acest context sărurile farmaceutic acceptabile includ săruri de adiție cu un acid farmaceutic acceptabile, săruri de metale farmaceutic acceptabile, săruri de amoniu și de amoniu alchilate. Sărurile de adiție cu un acid includ săruri ale acizilor anorganici, precum și ale acizilor organici.

Exemplele de acizi anorganici adecvați includ: acidul clorhidric, bromhidric, iodhidric, fosforic, sulfuric, sulfamic, azotic, etc.

Exemplele de acizi organici adecvați includ: acidul formic, acetic, tricloracetic, trifluoracetic, propionic, benzoic, cinamic, citric, fumaric, glicolic, itaconic, lactic, metansulfonic, maleic, malic, malonic, mandelic, oxalic, picric, piruvic, salicilic, succinic, metan sulfonic, etansulfonic, tartric, ascorbic, pamoic, bismetilen salicilic, etandisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glicolic, p-aminobenzoic, glutamic, acizii benzensulfonic, p-toluensulfonic, teofilin acetic, precum și 8-haloteofilinele, de exemplu 8-bromteofilina, etc. Alte exemple de săruri farmaceutic acceptabile de adiție cu un acid anorganic sau organic includ: sărurile farmaceutic acceptabile publicate de Berge S.M. (Berge S.M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2), încorporate aici prin referință.

Exemplele de săruri de metale includ săruri de litiu, de sodiu, de potasiu, de magneziu, etc.

Exemple de săruri de amoniu și de amoniu alchilat includ săruri de amoniu, metil-amoniu, dimetil-amoniu, trimetil-amoniu, etil-amoniu, hidroxietil-amoniu, dietil-amoniu, n-butil-amoniu, sec-butil-amoniu, terț-butil-amoniu, tetrametilamoniu, etc.

În prezentul context purtătorii farmaceutici includ diluanți sau umpluturi inerte solide, soluții apoase sterile și variați solvenți organici. Exemplele de purtători solizi includ: lactoză, caolin, zaharoză, ciclodextrină, talc, gelatină, agar, pectină, acacia, stearat de magneziu, acid stearic și eteri de alchil inferior ai celulozei. Exemplele de purtători lichizi includ, nefiind exhaustive, sirop, ulei de arahide, ulei de măsline, fosfolipide, acizi grași, amine de acizi grași, poli-oxietilenă și apă. În mod similar, purtătorul poate include orice material cu eliberare lentă cunoscut în domeniu, cum ar fi monostearat de gliceril sau distearat de gliceril, singur sau în amestec cu o ceară.

În prezentul context termenul "cantitate terapeutic eficientă" de un compus înseamnă o cantitate suficientă pentru a vindeca, ameliora sau a stopa parțial manifestările clinice ale unei anumite boli și ale complicațiilor acesteia printr-o intervenție terapeutică cuprinzând administrarea compusului menționat. Cantitatea adecvată pentru a realiza aceasta este definită "cantitate terapeutic eficientă". Cantitățile eficiente pentru fiecare scop depind de severitatea bolii sau a deteriorării, precum și de masa corporală și starea generală a subiectului. Se subînțelege, că stabilirea unui dozaj adecvat poate fi realizată folosind experimente de rutină, prin construcția unei matrice de valori și testarea diferitor puncte în matrice, care este în abilitățile obișnuite ale unui medic instruit.

În prezentul context termenul "tratament" și "tratare" înseamnă managementul și îngrijirea unui pacient în scopul combaterii unei stări, cum ar fi o boală sau o tulburare. Termenul este prevăzut să includă un spectru de tratamente pentru o anumită stare de care pacientul suferă, cum ar fi administrarea compusului activ pentru a atenua simptomele sau complicațiile, pentru a stopa progresia bolii, tulburărilor sau stării, pentru a atenua sau a ameliora simptomele și complicațiile, și/sau pentru a vindeca sau a elimina boala, tulburarea sau afecțiunea, precum și pentru a preveni starea, în care prevenirea trebuie înțeleasă ca managementul și îngrijirea unui pacient în scopul combaterii bolii, afecțiunii, sau tulburării și include administrarea de compuși activi pentru a preveni instalarea simptomelor sau a complicațiilor. Cu toate acestea, tratamentele profilactice (preventive) și terapeutice (curative) sunt două aspecte diferite ale prezentei invenții. Pacientul care trebuie tratat este de preferință un mamifer, în special o ființă umană.

În prezentul context termenul de "tulburări cognitive" este prevăzut pentru a indica afecțiunile caracterizate prin patologii în aspecte legate de percepție, de rezolvare a problemelor, de limbă, de învățare, de memorie de lucru, de memorie, de recunoaștere socială, de atenție și de prelucrare pre-atențională, cum ar fi, dar nefiind exhaustive, tulburările de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD); tulburările din spectrul autismului, boala Alzheimer (AD), tulburările cognitive ușoare (MCI); tulburările de memorie asociate cu vârsta (AAMI), demență senilă, demență vasculară, demență lobului frontotemporal, boala Pick, demență asociată cu corpi Lewy, demență asociată cu sindromul Down, tulburările cognitive asociate cu scleroză multiplă, tulburările cognitive în epilepsie, tulburările cognitive asociate

cu X fragil, tulburările cognitive asociate cu neurofibromatoză, tulburările cognitive asociate cu ataxia ereditară Friedreich, paralizia progresivă supranucleară (PSP), demență asociată cu HIV (HAD), tulburările cognitive asociate cu HIV (HIV-CI), boala Huntington, boala Parkinson (PD), tulburările obsesiv-compulsive (TOC), leziunile cerebrale traumatice, epilepsia, stresul post-traumatic, sindromul Wernicke-Korsakoff (WKS), amnezia post-traumatică, deficiențele cognitive asociate cu depresia, precum și tulburările cognitive asociate cu schizofrenie.

Proprietățile de ameliorare a funcțiilor cognitive ale unui compus pot fi evaluate, de exemplu, cu setul de stabilire a paradigmelor modificărilor atenționale multiple, care este un model animal, care permite evaluarea funcționării executive prin modificarea învățării de distincție intra-dimensională (ID), comparativ cu extra-dimensională (ED). Studiul se poate realiza prin testarea proprietății compusului de atenuare "a tulburărilor de performanță atențională" indusă prin administrarea subcronică a PCP la șobolani (Rodefer J.S. et al., Eur. J. Neurosci. 2005, 21: 1070-1076).

În prezentul context termenul de "tulburări din spectrul autismului" este prevăzut pentru a indica afecțiunile caracterizate prin anomalii generalizate de interacțiuni sociale și de comunicare verbală și neverbală, precum și interese restrânse, comportament repetitiv și atenție, cum ar fi, dar nu se limitează la acestea, autismul, sindromul Asperger, tulburări de dezvoltare generalizate nespecifice (PDD-NOS), sindromul Rett, sindromul Angelmann, X fragil, sindromul DiGeorge și tulburarea dezintegrativă a copilăriei.

În prezentul context termenul "tulburări inflamatorii" este prevăzut pentru a indica tulburările caracterizate prin patologii ale sistemului imunitar, cum ar fi, dar nefiind exhaustive, reacțiile alergice și miopatiile care rezultă cu inflamație anormală, afecțiuni neimune cu origine etiologică în procese inflamatorii fiind considerate a include, dar nelimitându-se, cancerul, ateroscleroza, osteoartrita, artrita reumatoidă și boala ischemică cardiacă.

S-a constatat, că anumiți compuși noi sunt modulatori alosterici pozitivi (PAM) ai NNR, și, ca atare, pot fi utilizați în tratamentul diferitor afecțiuni.

Modulatorii alosterici pozitivi (PAM) ai NNR pot fi administrați în combinație cu alte medicamente pentru a realiza un tratament mai eficace a anumitor categorii de pacienți. Un PAM al $\alpha 7$ -NNR poate acționa sinergic cu un alt medicament, aceasta fiind descris la animale pentru combinația de compuși care afectează receptorii nicotinici, inclusiv $\alpha 7$ -NNR și D2 antagonismul (Wiker C., Int. J. Neuropsychopharmacol. 2008, 11 (6):845-50).

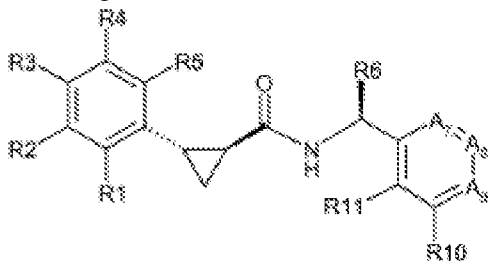
Astfel, compușii prezentei invenții pot fi utili pentru tratament în combinație cu un alt medicament, de exemplu, selectat dintre inhibitorii acetilcolinesterazei, antagoniștii receptorilor de glutamat, inhibitorii transportului dopaminei, inhibitorii transportului noradrenalinei, antagoniștii D2, agoniștii D2 parțiali, antagoniștii PDE10, antagoniștii 5-HT2A, antagoniștii 5-HT6 și antagoniștii KCNQ, blocantele canalelor de litiu, sodiu, intensificatori de semnal GABA.

Intr-o realizare compușii, conform prezentei invenții, sunt utilizați pentru tratamentul pacienților care au fost deja tratați cu un alt medicament selectat din lista de mai sus. Intr-o altă realizare compușii din prezenta invenție sunt adaptați pentru administrare simultană cu un alt medicament menționat. Intr-o variantă de realizare a prezentei invenții compușii sunt adaptați pentru administrare succesivă cu un alt medicament menționat. Intr-o altă realizare compușii, conform prezentei invenții, sunt utilizați pentru tratamentul pacienților care nu au administrat tratament cu un alt medicament selectat din lista prezentată mai sus.

Realizările prezentei invenții.

În continuare sunt descrise realizările prezentei invenții. Prima realizare este notată E1, a doua realizare este notată E2 și așa mai departe.

E1. Compus cu formula [I]



în care R1, R2, R3, R4 și R5 sunt selectați, independent unul de celălalt, dintre H, C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₁₋₆ alcoxi, ciano și halogen, în care C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil și C₂₋₆ alchinil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre clor și fluor;

R6 este selectat dintre C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil și C₁₋₆ alcoxi, în care C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil și C₂₋₆ alchinil menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre hidroxi, C₁₋₆ alcoxi și fluor;

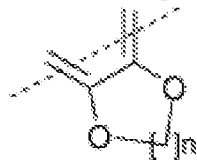
A7 reprezintă C-R7 sau N, A8 reprezintă C-R8 sau N și A9 reprezintă C-R9 sau N, cu condiția ca cel puțin unul dintre A7, A8 sau și 9 reprezintă N și cel mult doi dintre A7, A8 și A9 reprezintă N;

R7, R8, R9, R10 și R11 sunt selectați, independent unul de celălalt, dintre H, C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₁₋₆ alcoxi, ciano, NR₁₂R₁₃, C₁₋₆ alchilsulfonil, halogen și OR₁₄, în care C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil sau C₁₋₆ alcoxi este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintre clor, fluor, C₁₋₆ alcoxi, ciano și NR₁₂R₁₃;

R12 și R13 reprezintă independent hidrogen, C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil și C₂₋₆ alchinil;

R14 reprezintă un fragment de ciclu monociclic saturat având 4-6 atomi în ciclu, în care unul dintre acești atomi ai ciclului este O și ceilalți sunt C;

sau R9 și R10 pot fi cuplați împreună pentru a forma fragmentul indicat în continuare



în care n este 1, 2 sau 3;

și săruri farmaceutic acceptabile ale acestuia;

cu condiția că compusul cu formula [I] este altul decât

{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic;

{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-(2-clor-4-fluor-fenil)-ciclopropanocarboxilic;

{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxilic.

E2. Compus, conform realizării 1, în care R1, R2, R3, R4 și R5 se selectează, independent unul de celălalt, dintre H, metil, fluor și clor;

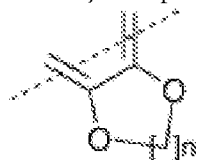
R6 se selectează dintre metil, hidroximetil, metoximetil și fluormetil;

R7, R8, R9, R10 și R11 se selectează, independent unul de celălalt, dintre H,

C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alcoxi, cian, -N(CH₃)₂, metilsulfonil, fluor, clor și OR₁₄, în care C₁₋₄ alchil sau C₁₋₄ alcoxi este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintre fluor, C₁₋₄ alcoxi și ciano;

R14 reprezintă un fragment monociclic saturat având 4-6 atomi în ciclu, în care unul dintre acești atomi ai ciclului este O și ceilalți sunt C;

sau R9 și R10 pot fi cuplați împreună pentru a forma fragmentul indicat în continuare



în care n este 1 sau 2.

E3. Compus, conform oricărei din realizările 1-2, în care R1, R2, R3, R4 și R5 sunt selectați, independent unul de celălalt, dintre H, metil, fluor și clor.

E4. Compus, conform oricărei din realizările 1-3, în care patru sau mai mulți dintre R1, R2, R3, R4 și R5 reprezintă H.

5 **E5.** Compus, conform realizării 4, în care toți R1, R2, R3, R4 și R5 reprezintă H.

E6. Compus, conform oricărei din realizările 1-5, în care R6 este selectat dintre metil, hidroximetil, metoximetil și fluormetil.

E7. Compus, conform realizării 6, în care R6 reprezintă metil.

E8. Compus, conform realizării 6, în care R6 reprezintă hidroximetil.

10 **E9.** Compus, conform realizării 6, în care R6 reprezintă metoximetil.

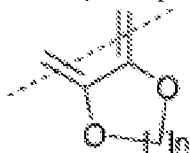
E10. Compus, conform realizării 6, în care R6 reprezintă fluormetil.

E11. Compus, conform oricărei din realizările 1-10, în care R7, R8, R9, R10 și R11 sunt selectați, independent unul de celălalt, dintre H, C₁₋₄ alchil, C₁₋₄ alcoxi, cian,

15 -(CH₃)₂, metilsulfonil, fluor, clor și OR14, în care C₁₋₄ alchil sau C₁₋₄ alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintre fluor, C₁₋₄ alcoxi și ciano;

R14 reprezintă un fragment monociclic saturat având 4-6 atomi în ciclu în care unul dintre acești atomi ai ciclului este O și ceilalți sunt C;

sau R9 și R10 pot fi cuplați împreună formând fragmentul indicat în continuare



20 in care n este 1 sau 2;

E12. Compus, conform oricărei din realizările 1 și 3-11, în care R7, R8, R9, R10 și R11 sunt independent selectați dintre H, C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₁₋₆ alcoxi, cian sau halogen, în care C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil sau C₁₋₆ alcoxi este opțional substituit cu

25 unul sau mai mulți substituenți selectați dintre fluor, C₁₋₆ alcoxi și cian.

E13. Compus, conform oricărei din realizările 1-12, în care R7, R8, R9, R10 și R11 sunt selectați independent dintre H, C₁₋₄ alchil, C₂₋₄ alchenil, C₂₋₄ alchinil, C₁₋₄ alcoxi, cian și halogen, în care C₁₋₄ alchil, C₂₋₄ alchenil, C₂₋₄ alchinil sau C₁₋₄ alcoxi este opțional substituit cu

30 unul sau mai mulți substituenți selectați dintre fluor și C₁₋₄ alcoxi.

E14. Compus, conform oricărei din realizările 1 -13, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen reprezintă deuteriu.

E15. Compus, conform realizării 14, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen din R7, R8, R9, R10 și R11 reprezintă deuteriu.

35 **E16.** Compus, conform oricărei din realizările 14-15, în care cel puțin circa 85% din compus are un atom de deuteriu la fiecare poziție desemnată ca deuteriu, precum și orice atom nedeseșnat ca fiind deuteriu este prezent la nivelul de abundență sa izotopică naturală.

E17. Compus, conform realizării 16, în care cel puțin circa 90% din compus are un atom de deuteriu la fiecare poziție desemnată ca deuteriu, precum și orice atom nedeseșnat ca fiind deuteriu este prezent la nivelul de abundență sa izotopică naturală.

40 **E18.** Compus, conform oricărei din realizările 1 -17, în care cel mult unul din A7, A8 sau A9 reprezintă N.

E19. Compus, conform oricărei din realizările 1-18, în care A7 reprezintă N, A8 reprezintă C-R8 și A9 este C-R9.

E20. Compus, conform realizării 19, în care R8, R10 și R11 toți reprezintă H.

45 **E21.** Compus, conform oricărei din realizările 1-18, în care A8 reprezintă N, A7 reprezintă C-R7 și A9 este C-R9.

E22. Compus, conform realizării 21, în care R7, R10 și R11 toți reprezintă H.

E23. Compus, conform oricărei din realizările 19-22, în care R9 este selectat dintre metil, C₁₋₄ alcoxi sau cian, în care metil este opțional substituit cu C₁₋₄ alcoxi sau cu unul sau mai

50 mulți atomi de fluor.

E24. Compus, conform realizării 23, în care R9 reprezintă C₁₋₄ alcoxi și unul sau mai mulți atomi de hidrogen din C₁₋₄ alcoxi menționat reprezintă deuteriu.

E25. Compus, conform oricărei din realizările 19-22, în care R9 este OR14, în care R14 reprezintă un fragment monociclic saturat având 4-6 atomi în ciclu în care unul dintre acești

55 atomi ai ciclului este O și ceilalți reprezintă C.

E26. Compus, conform oricărei din realizările 1-18, în care A9 este N, A7 este C-R7 și A8 este C-R8.

E27. Compus, conform realizării 26, în care R7, R8 și R1 1 toți reprezintă H.

E28. Compus, conform oricărei din realizările 26-27, în care R10 este selectat dintre metil, C₁₋₄ alcoxi sau cian, în care metil este opțional substituit cu C₁₋₄ alcoxi sau unul sau mai mulți atomi de fluor.

E29. Compus, conform realizării 28, în care R10 reprezintă C₁₋₄ alcoxi și unul sau mai mulți atomi de hidrogen din C₁₋₄ alcoxi menționat reprezintă deuteriu.

E30. Compus, conform oricărei din realizările 1 -17, în care doi dintre A7, A8 sau A9 reprezintă N.

E31. Compus, conform oricărei din realizările 1-30 având un exces diastereomeric de cel puțin 80%, cum ar fi de cel puțin 85%, precum și de cel puțin 90%, precum și de cel puțin 95%.

E32. Compusul, conform cu realizarea 1 selectat dintre

1. [(S)-1-(6-izopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
2. [(S)-1-(5-metil-piridin-2-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
3. [(S)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
4. [(S)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
5. [(S)-1-(6-cian-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
6. [(S)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
7. [(S)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
8. [(S)-1-(6-etil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
9. [(S)-1-(6-metoximetil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
10. [(S)-1-[6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-3-il]-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
11. [(S)-1-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
12. [(S)-1-(2-etoxi-piridin-4-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
13. ((S)-1-{6-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
14. ((S)-1-{6-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
15. ((S)-1-[1,3]dioxol[4,5-b]piridin-6-il-etil)-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
16. [(S)-1-(2,3-dihidro-[1,4]dioxin[2,3-b]piridin-7-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
17. [(S)-1-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
18. [(S)-1-(6-clor-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
19. [(S)-1-[6-(oxetan-3-iloxi)-piridin-3-il]-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
20. [(S)-1-(6-cianmetoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
21. [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
22. [(R)-2-hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
23. [(R)-1-(5-cian-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
24. [(R)-2-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
25. [(R)-2-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
26. [(R)-2-hidroxi-1-(6-izopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;

27. [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S) -2-(3-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic;
28. [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(4-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic;
- 5 29. [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(3-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic;
30. [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(4-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic;
- 10 31. [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
32. [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(3-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic;
33. [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
- 15 34. [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(4-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic;
35. [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(4-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic;
- 20 36. [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
37. [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(4-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic;
38. [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
- 25 39. [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(3-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic;
40. [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
- 30 41. [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(3-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic;
42. [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(4-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic;
43. ((R)-2-hidroxi-1-[6-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il]-etil)-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
- 35 44. (1S, 2S)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-[6-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropancarboxamidă;
45. {(R)-2-hidroxi-1-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-((Z)-1-metilen-penta-2,4-dienil)-ciclopropancarboxilic;
- 40 46. [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
47. (1S, 2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropancarboxamidă;
48. (1S, 2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropancarboxamidă;
- 45 49. {(R)-2-metoxi-1-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
50. {(S)-1-[6-(oxetan-3-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
- 50 51. [(S)-1-(6-etansulfonil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
52. [(R)-1-(5-etoxi-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;
- și săruri farmaceutic acceptabile ale oricăruia dintre acești compuși.

55 **E34.** Utilizare a compusului, conform oricărei din realizările 1-32, în terapie.

E35. Utilizare a compusului, conform oricărei din realizările 1-32, în tratamentul unei boli sau tulburări selectate dintre psihoză, schizofrenie, tulburări cognitive, tulburări cognitive asociate cu schizofrenia; tulburări de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD); tulburări din

spectrul autismului, boala Alzheimer (AD); tulburări cognitive ușoare (MCI); tulburări de memorie asociate cu vârsta (AAMI), demența senilă, demența în SIDA, boala Pick, demență asociată cu corpi Lewy, demența asociată cu sindromul Down, boala Huntington, boala Parkinson (PD); tulburări obsesiv-compulsive (TOC); leziuni cerebrale traumatice, epilepsie, stres posttraumatic, sindromul Wernicke-Korsakoff (WKS); amnezie posttraumatică, deficit cognitiv asociat cu depresia, diabetul zaharat, controlul masei corporale, tulburări inflamatorii, angiogeneză redusă; scleroză amiotrofică laterală și durere.

E36. Compus, conform realizării 35, în care boala sau tulburarea menționată este selectată dintre schizofrenie; AD; ADHD; tulburări din spectrul autismului, PD, scleroza laterală amiotrofică; boala Huntington; demența asociată cu corpi Lewy și durere.

E37. Compus, conform realizării 36, în care boala sau tulburarea este selectată dintre schizofrenie; AD; ADHD și tulburări din spectrul autismului.

E38. Compus, conform realizării 37, în care boala sau tulburarea este selectată dintre simptomele negative și/sau cognitive ale schizofreniei.

E39. Utilizare a compusului, conform oricărei din realizările 1-32, concomitent sau succesiv cu o cantitate terapeutic eficientă de un compus selectat din grupa constând din: inhibitori ai acetilcolinesterazei; antagoniști ai receptorilor glutamatului; inhibitori ai transportului de dopamină, inhibitori ai transportului de noradrenalină; antagoniștii D2; agonistii D2 parțiali; antagoniștii PDE10; antagoniștii 5-HT2A, antagoniștii 5-HT6, antagoniștii KCNQ, blocante ai canalelor de litiu, de sodiu și intensificatori de semnal GABA în tratamentul unei boli sau tulburări, conform oricărei din realizările 35-38.

E40. Compoziție farmaceutică care conține un compus, conform oricărei din realizările 1-32, și unul sau mai mulți purtători sau excipienți farmaceutic acceptabili.

E41. Compoziție, conform realizării 40, care conține adițional un al doilea compus selectat din grupa constând din inhibitori ai acetilcolinesterazei; antagoniști ai receptorilor glutamatului; inhibitori ai transportului dopaminei; inhibitori ai transportului noradrenalinei; antagoniștii D2, agonistii parțiali D2, antagoniștii PDE10, antagoniștii 5-HT2A; antagoniștii 5-HT6; antagoniștii KCNQ; blocante ale canalelor de litiu, de sodiu și intensificatori de semnal GABA.

E42. Compoziție, conform realizării 41, în care al doilea compus menționat este un inhibitor al acetilcolinesterazei.

E43. Set, care conține un compus, conform oricărei din realizările 1-32, împreună cu un al doilea compus selectat din grupa constând din: inhibitori ai acetilcolinesterazei; antagoniști ai receptorilor glutamatului; inhibitori ai transportului de dopamină, inhibitori ai transportului noradrenalinei; antagoniștii D2; agonistii D2 parțiali; antagoniștii PDE10; antagoniștii 5-HT2A; antagoniștii 5-HT6; antagoniștii KCNQ; blocante ale canalelor de litiu, de sodiu și intensificatori de semnal GABA.

E44. Set, conform realizării 43, în care al doilea compus menționat este un inhibitor al acetilcolinesterazei.

E45. Metodă de tratament al unei boli sau tulburări selectate din: psihoză, schizofrenie, tulburări cognitive, tulburări cognitive asociate cu schizofrenia; tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD); tulburări din spectrul autismului, boala Alzheimer (AD); deteriorare cognitivă ușoară (MCI); tulburare de memorie asociată cu vârsta (AAMI); demența senilă; demența în SIDA, boala Pick, demența asociată cu corpi Lewy; demența asociată cu sindromul Down; boala Huntington, boala Parkinson (PD); tulburări obsesiv-compulsive (TOC), leziuni cerebrale traumatice, epilepsie, stres posttraumatic, sindromul Wernicke-Korsakoff (WKS), amnezie posttraumatică, deficit cognitiv asociat cu depresie, diabet, controlul masei corporale, tulburări inflamatorii, angiogeneză redusă, scleroză amiotrofică laterală și durere, metodă care

prevede administrarea unei cantități terapeutice eficiente de un compus, conform oricărei din realizările 1-32, la un pacient care necesită aceasta.

5 **E46.** Metodă, conform realizării 45, în care boala sau tulburarea este selectată dintre schizofrenie; AD; ADHD, tulburări din spectrul autismului, PD, scleroza laterală amiotrofică, boala Huntington, demența asociată cu corpi Lewy și durere.

10 **E47.** Metodă, conform realizării 46, în care boala sau tulburarea este selectată dintre schizofrenie, tulburări ADHD și tulburări din spectrul autismului; AD.

E48. Metodă, conform realizării 47, în care tratamentul menționat prevede tratamentul simptomelor negative și/sau cognitive ale schizofreniei.

15 **E49.** Metodă, conform oricărei din realizările 45-48, în care tratamentul menționat prevede adițional administrarea unei cantități terapeutice eficiente dintr-un al doilea compus selectat din grupa constând din: inhibitori ai acetilcolinesterazei; antagoniști ai receptorilor pentru glutamat; inhibitori ai transportului dopaminei; inhibitori ai transportului noradrenalinei; antagoniștii D2; agonisții D2 parțiali; antagoniștii PDE10; antagoniștii 5-HT2A; antagoniștii 5-HT6; antagoniștii KCNQ; blocante ale canalelor de litiu, de sodiu și intensificatori de semnal GABA.

20

E50. Metodă, conform realizării 49, în care al doilea compus menționat este un inhibitor al acetilcolinesterazei.

25 **E51.** Utilizare a unui compus, conform oricărei din realizările 1-32, pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul unei boli sau tulburări selectate dintre psihoze; schizofrenie, tulburări cognitive, tulburări cognitive asociate cu schizofrenia; tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD), tulburări din spectrul autismului, boala Alzheimer (AD); tulburări cognitive ușoare (MCI); tulburări de memorie asociate cu vârsta (AAMI), demență senilă, demență în SIDA, boala Pick, demență asociată cu corpi Lewy, demența asociată cu sindromul Down, boala Huntington, boala Parkinson (PD), tulburare obsesiv-compulsivă (TOC), leziuni cerebrale traumatice, epilepsie, stres posttraumatic, sindromul Wernicke-Korsakoff (WKS), amnezie posttraumatică, deficit cognitiv asociat cu depresie, diabet, controlul masei corporale, tulburări inflamatorii, angiogeneză redusă; scleroză laterală amiotrofică și durere.

30

35

E52. Utilizare, conform realizării 51, în care boala sau tulburarea menționată este selectată dintre schizofrenie, AD, ADHD, tulburări din spectrul autismului, PD, scleroza laterală amiotrofică, boala Huntington, demența asociată cu corpi Lewy și durere.

40 **E53.** Utilizare, conform realizării 52, în care boala sau tulburarea este selectată dintre schizofrenie, AD, tulburări ADHD și din spectrul autismului.

E54. Utilizare, conform realizării 53, în care boala reprezintă simptome pozitive, negative și/sau cognitive ale schizofreniei.

45 **E55.** Utilizare, conform oricărei din realizările 51-54, în care prepararea menționată prevede utilizarea unui al doilea compus selectat din grupa constând din inhibitori ai acetilcolinesterazei; antagoniști ai receptorilor glutamatului; inhibitori ai transportului dopaminei; inhibitori ai transportului noradrenalinei; antagoniștii D2, agonisții D2 parțiali; antagoniștii PDE10, antagoniștii 5-HT2A, antagoniștii 5-HT6, antagoniștii KCNQ, blocante ale canalelor de litiu, de sodiu și intensificatori de semnal GABA.

50

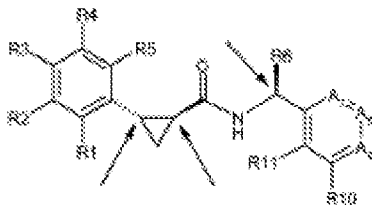
E56. Utilizare, conform realizării 55, în care al doilea compus menționat este un inhibitor al acetilcolinesterazei.

55 Compușii, conform invenției, pot exista în formă nesolvată, precum și în forme solvate, în care moleculele de solvent sunt selectate dintre solvenți farmaceutic acceptabili, cum ar fi apa, etanol, etc. În general, astfel de forme solvate sunt considerate echivalente cu formele nesolvate pentru scopurile acestei invenții.

În prezenta invenție sunt incluși compuși marcați izotopic, care, de asemenea, sunt identici cu compușii identificați în formula [I], în care unul sau mai mulți atomi sunt reprezentați de un atom de același element având o masă atomică sau număr de masă diferit de masa atomică sau numărul de masă de obicei determinat în natură (de exemplu, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}F , etc.). Cele menționate, în particular, se referă la compușii cu ^2H substituiți, adică compușii în care unul sau mai mulți atomi de H reprezintă deuteriu. Într-un exemplu de realizare a invenției unul sau mai mulți atomi de hidrogen ai compusului cu formula [I] reprezintă deuteriu. Este recunoscut faptul, că în majoritatea compușilor sintetici elementele sunt prezente în formă de exces de izotopi naturali și rezultă cu încorporarea inerentă a deuteriului. Cu toate acestea, cantitatea excesivă izotopică naturală de izotopi de hidrogen, cum ar fi de deuteriu, este irelevantă (aproximativ 0,015%), în raport cu gradul de substituție izotopică stabilă a compușilor menționați aici. Astfel, așa cum este utilizat aici, desemnarea unui atom ca deuteriu într-o poziție indică, că excesul de deuteriu este semnificativ mai mare, decât excesul natural de deuteriu. Orice atom nedeseșnat ca fiind un anumit izotop, este destinat pentru a reprezenta orice izotop stabil al unui atom, cum va fi evident pentru un specialist în domeniu.

Într-o realizare desemnarea unei poziții ca "D" într-un compus are semnificația de incorporare minimă de deuteriu depășind aproximativ 60% în acea poziție, cum ar fi mai mare de circa 70% în acea poziție, cum ar fi mai mare de circa 80% în acea poziție, cum ar fi depășind aproximativ 85% în acea poziție. Într-o altă variantă de realizare desemnarea unei poziții ca "D" într-un compus înseamnă o incorporare minimă a deuteriului depășind circa 90% în acea poziție, cum ar fi mai mare de aproximativ 95% în acea poziție, cum ar fi mai mare de aproximativ 97% în acea poziție, cum ar fi mai mare de aproximativ 99% în acea poziție.

Compușii, conform prezentei invenții, au trei centre asimetriche cu stereochemie fixă, indicată cu săgeți în continuare.



Compușii, conform prezentei invenții, pot fi obținuți din doi compuși intermediari chirali cu una și două centre asimetriche, respectiv, așa cum este ilustrat prin exemplele prezentate în continuare.

În acest context se subînțelege că atunci când este specificată forma enantiomerică a compusului intermediar, compusul intermediar este în exces enantiomeric, de exemplu, în esență, într-o formă pură, mono-enantiomerică. Prin urmare, compușii, care rezultă din prezenta invenție, conțin un exces diastereomeric de cel puțin 89%. O realizare a prezentei invenții se referă la un compus având un exces diastereomeric de cel puțin 80%, cum ar fi de cel puțin 85%, cum ar fi de cel puțin 90%, de preferință de cel puțin 95% sau de cel puțin 97% cu referire la trei centre asimetriche menționate anterior.

În funcție de substituenții individuali R1-R14, compușii prezentei invenții pot avea, de asemenea, unul sau mai multe centre asimetriche suplimentare. Se intenționează a include în domeniul de aplicare al invenției orice izomeri optici (adică enantiomeri sau diastereomeri) sub formă de izomeri optici separați, puri sau parțial puri și orice amestecuri ale acestora, inclusiv amestecuri racemice, adică amestecuri de stereoisomeri, care apar datorită centrelor asimetriche în oricare dintre substituenții R1-R14.

Formele racemice pot fi separate în antipozii optici prin metode cunoscute, de exemplu, prin separarea sărurilor diastereomerice ale acestora cu un acid optic activ și eliberarea compusului amin optic activ prin tratare cu o bază. O altă metodă pentru separarea racemaților în antipozii optici este bazată pe cromatografie cu utilizarea unei matrice optice active. Compușii, conform prezentei invenții, pot fi, de asemenea, separați prin formarea de derivați diastereomerici. Pentru obținerea izomerilor optici pot fi utilizate metode suplimentare cunoscute specialiștilor în domeniu (J. Jaques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)). Compușii optici activi pot fi, de asemenea, preparați din materii prime optice active.

Mai mult decât atât, în cazul în care în moleculă este prezentă o legătură dublă sau un ciclu integral sau parțial saturat se pot forma izomeri geometrici. Se intenționează ca orice izomeri geometrici, cum ar fi separați, izomerii geometrici sau amestecuri de aceștia pure sau parțial

purificate să fie incluși în domeniul de aplicare al invenției. De asemenea, moleculele având o legătură cu rotație restricționată pot forma izomeri geometrici. Aceștia sunt, de asemenea, incluși în limitele prezentei invenții.

5 În plus, unii dintre compușii prezentei invenții pot exista în diferite forme tautomere și se intenționează ca oricare dintre formele tautomere, pe care compușii sunt capabili să le formeze, să fie incluse în limitele prezentei invenții.

Compușii, conform prezentei invenții, pot fi administrați individual în formă de compus pur sau în combinație cu purtători sau excipienți farmaceutic acceptabili, fie în doze unice sau multiple. Compozițiile farmaceutice, conform invenției, pot fi formulate cu purtători sau diluanți farmaceutic acceptabili, precum și cu orice alți adjuvanți și excipienți cunoscuți în conformitate cu tehnicile tradiționale (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995).

10 Compozițiile farmaceutice pot fi formulate special pentru administrare pe orice cale adecvată, cum ar fi bucală, rectală, nazală, pulmonară, topică (incluzând bucală și sublinguală), transdermală, intracisternală, intraperitoneală, vaginală și parenterală (inclusiv subcutanată, intramusculară, intratecală, intravenoasă și intradermică), calea bucală fiind preferată. Calea preferată de administrare se va aprecia în funcție de starea generală și vârsta subiectului, care urmează a fi tratat, de etiologia stării care urmează a fi tratată și de ingredientul activ selectat.

15 Compozițiile farmaceutice pentru administrare bucală includ forme solide de dozare, cum ar fi capsule, tablete, drajeuri, pilule, comprimate, pulbere și granule. În caz de necesitate, acestea pot fi preparate cu învelișuri.

Formele lichide de dozare pentru administrare orală includ soluții, emulsii, suspensii, siropuri și elixiri.

20 Compozițiile farmaceutice pentru administrare parenterală includ soluții injectabile apoase sau neapoase sterile, dispersii, suspensii sau emulsii, precum și pulbere sterilă pentru a fi reconstituită în soluții sau dispersii injectabile sterile înainte de utilizare.

Alte forme de administrare adecvate includ supozitoare, sprayuri, unguente, creme, geluri, preparate pentru inhalare, plasturi dermici, implanturi, etc.

25 Într-o realizare compusul, conform prezentei invenții, este administrat într-o cantitate de la aproximativ 0,001 mg/kg de masă corporală până la aproximativ 100 mg/kg de masă corporală pe zi. În particular, dozele zilnice pot fi în intervalul de la 0,01 mg/kg de masă corporală până la aproximativ 50 mg/kg de masă corporală pe zi. Dozele exacte vor depinde de frecvența și modul de administrare, de sex, vârstă, masa corporală și starea generală a subiectului care urmează a fi tratat, de etiologia și severitatea afecțiunii care urmează a fi tratată, de oricare boli concomitente care trebuie tratate, de efectul dezirabil al tratamentului și de alți factori cunoscuți de specialiștii în domeniu.

O doză *per os* tipică pentru adulți se prevede în intervalul de 0,1-1000 mg/zi de un compus, conform prezentei invenții, cum ar fi de 1-500 mg/zi, cum ar fi de 1-100 mg/zi sau de 1-50 mg/zi.

30 Este convenabilă administrarea compușilor, conform invenției, în formă dozată unică conținând compușii menționați în cantitate de la circa 0,1 până la 500 mg, de exemplu, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg sau 250 mg de compus, conform prezentei invenții.

35 Pentru administrare parenterală se pot folosi soluții de compus, conform prezentei invenții, în soluție apoasă sterilă, propilenglicol apos, vitamina E apoasă, în ulei de susan, sau în ulei de arahide. Astfel de soluții apoase trebuie să fie tamponate adecvat, dacă este necesar, și diluantul lichid trebuie făcut, în primul rând, izotonic cu suficientă soluție salină sau glucoză. Soluțiile apoase sunt potrivite, în particular, pentru administrare intravenoasă, intramusculară, subcutanată și intraperitoneală. Mediile apoase sterile utilizate sunt toate preparate cu ușurință prin tehnici standard cunoscute specialiștilor în domeniu.

40 Purtătorii farmaceutici potriviți includ diluanți inerți sau umpluturi solide, soluții apoase sterile și diferiți solvenți organici. Exemple de purtători solizi includ: lactoză, argilă albă (caolin), zaharoză, ciclodextrină, talc, gelatină, agar, pectină, acacia, stearat de magneziu, acid stearic și eteri de alchil inferior ai celulozei. Exemple de purtători lichizi includ: sirop, ulei de arahide, ulei de măsline, fosfolipide, acizi grași, amine ale acizilor grași, polioxietilenă și apă. Compozițiile farmaceutice formate prin combinarea compusului, conform prezentei invenții, și purtătorii farmaceutic acceptabili sunt apoi ușor administrate într-o varietate de forme de dozare adecvate pentru căile de administrare descrise.

55 Formulările prezentei invenții potrivite pentru administrare orală pot fi prezentate ca unități discrete, cum ar fi capsule sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de

ingredient activ și care mai include un excipient adecvat. În plus, formulările disponibile pentru administrare pe cale orală pot fi în formă de pulbere sau granule, soluție sau suspensie într-un lichid apos sau neapos, sau de emulsie lichidă de tip ulei-in-apă sau apă-in-ulei.

Dacă pentru administrare orală se folosește un purtător solid, preparatul poate fi o tabletă, de exemplu, plasată într-o capsulă de gelatină tare în formă de pulbere sau pelete, sau în formă de pastilă sau tabletă. Cantitatea de purtător solid poate varia, dar va fi, de obicei, de la circa 25 mg până la aproximativ 1 g. În cazul, în care se folosește un purtător lichid, preparatul poate fi în formă de sirop, emulsie, capsule gelatinoase moi sau lichide injectabile sterile, cum ar fi o suspensie sau o soluție apoasă sau neapoasă lichidă.

Tabletele pot fi preparate prin amestecarea ingredientului activ cu adjuvanți și/sau diluanți, urmată de comprimarea amestecului într-o mașină tradițională de tabletare. Exemplele de adjuvanți sau diluanți includ: amidon de porumb, amidon de cartofi, talc, stearat de magneziu, gelatină, lactoză, gume, etc. Orice alți adjuvanți sau aditivi uzuali, cum ar fi coloranți, aromele, conservanții, etc. pot fi utilizați cu condiția ca aceștia să fie compatibili cu ingredientele active.

Toate referințele, inclusiv publicațiile, cererile de brevet și brevetele, citate aici sunt incorporate prin referință în totalitatea lor și în aceeași măsură, astfel, încât fiecare referință în mod individual și în mod special este indicată pentru a fi încorporată prin referință și prezentată integral (în maximă măsură permisă de lege), indiferent de încorporarea separată a anumitor documente făcute în altă parte în această descriere.

Utilizarea termenilor "un" și "o" și "a" și a referințelor similare în contextul descrierii invenției este prevăzută pentru a acoperi atât singularul, cât și pluralul, dacă nu se indică altfel sau nu este contrazis clar de context. De exemplu, fraza "compus" trebuie înțeleasă ca referindu-se la diferiți "compuși ai invenției" sau la aspectul particular descris, dacă nu se indică altfel.

Descrierea în prezenta invenție a oricărui aspect sau a aspectului invenției folosind termeni, cum ar fi "cuprinde", "având", "inclusiv" sau "conține", cu referire la un element sau la elemente este prevăzută pentru a oferi un suport pentru un aspect sau un aspect similar al invenției, care "constă din", "constă în general din", sau "conține în mod substanțial" elementul sau elementele particulare, dacă nu se prevede altceva sau nu este contrazis de context (de exemplu, în mod clar o compoziție descrisă aici ca incluzând un anumit element ar trebui interpretată ca descriind o compoziție conținând acest element, dacă nu se prevede altfel sau nu este contrazis de context).

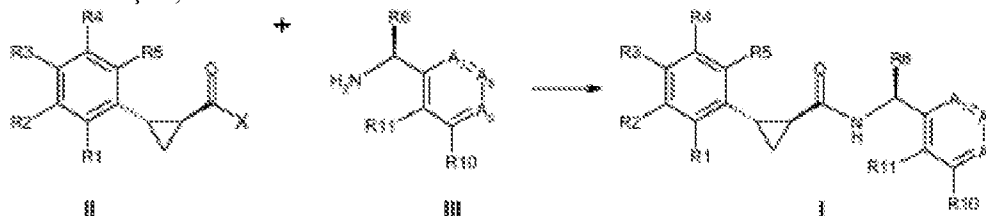
Trebuie să se înțeleagă, că diferitele aspecte, realizări, implementări și caracteristici ale prezentei invenții pot fi revendicate separat sau în orice combinație.

Compușii cu formula I pot fi preparați prin metodele descrise în continuare, concomitent cu metode de sinteză cunoscute în domeniul chimiei organice, sau prin modificări care sunt cunoscute specialiștilor cu pregătire în domeniu. Materiile prime folosite sunt comercial disponibile sau pot fi preparate prin metode de rutină cunoscute în domeniu (Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (published with Wiley-Interscience)). Metodele preferate includ, dar nefiind exhaustive, metodele descrise în continuare.

În scheme sunt prezentate metodele adecvate de sinteză a compușilor, conform prezentei invenții. Acestea nu trebuie nici într-un mod să limiteze scopul invenției.

Metode de preparare a compușilor, conform prezentei invenții.

Compușii, conform prezentei invenții, cu formula I pot fi preparați din compusul intermediar III și II, conform Schemei 1.



Schema 1

Dacă X reprezintă hidroxil, acidul carboxilic II și amina III poate fi condensată pentru a forma amida I folosind chimia standard de cuplare a peptidelor (de exemplu, Synthetic Peptides A user's Guide (Edite by Gregory A. Grant, W. H. Freeman and company (1992) ISBN 0-7167-7009-1); Houben-Weyl Volume E22a Synthesis of peptides (George Thiemes

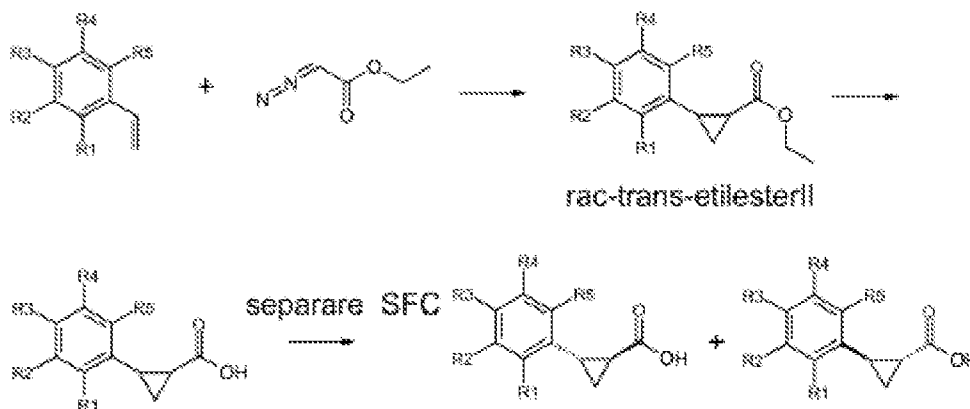
Verlag Stuttgart (2003) 4th ed.)). Un exemplu de formare a acestei amide este utilizarea reagentului de cuplare HATU (0-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu hexafluorofosfat). De obicei, un echivalent de compus II reacționează cu un echivalent de HATU în prezența a doi echivalenți de o amină terțiară, de exemplu de trietilamină, într-un solvent potrivit, de exemplu DMF. După o perioadă scurtă de timp (de exemplu, cinci minute) acest amestec reacționează cu un echivalent de compus III pentru a forma compusul I. Într-un alt exemplu de formare a acestei amine se folosește 1-hidroxibenzotriazol împreună cu carbodiimidă solubilă în apă EDC (CAS 25952-53-8) și trietilamină într-un solvent potrivit, de exemplu THF. Aceste reacții sunt de obicei realizate la temperatura camerei sau între 0°C și 50°C.

Dacă X reprezintă o clorură (de exemplu, preparată din acidul carboxilic II, X=OH, folosind clorură de tionil), compusul III poate fi reacționat cu compusul II pentru a forma compusul I în prezența unei amine terțiare într-un solvent adecvat. În mod alternativ, cloranhidrida acidului carboxilic (II, X=Cl) poate fi reacționată cu N-hidroxi-succinimidă pentru a produce esterul HOSU, care poate fi izolat și apoi reacționat cu compusul III pentru a produce compusul I.

Metode de preparare a compușilor intermediari, conform invenției.

Compușii intermediari, conform prezentei invenții, cu formula II sunt fie comercial disponibili sau pot fi preparați cum este descris în Schema 2.

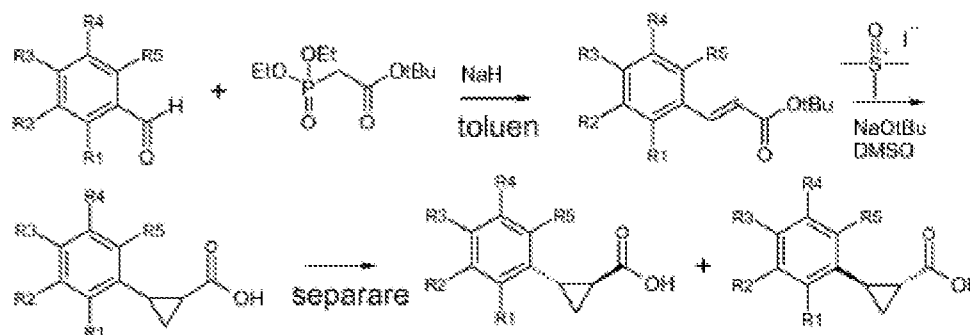
Schema 2. Prepararea enantiomerului (1S, 2S) cu formula II.



Etildiazoacetatul poate reacționa cu stirenul, conform Schemei 2, pentru a produce esterul etilic II trans-racemic. Acest ester poate fi apoi hidrolizat până la II trans racemic, care poate fi apoi separat în doi enantiomeri folosind SFC. În mod alternativ, II trans racemic poate fi separat în cei doi enantiomeri prin metode cunoscute (Enantiomers, Racemates and Resolutions (J. Jaques et al., John Wiley and sons, New York (1981))).

O altă preparare a compușilor cu formula II este descris în Schema 3. Această metodă a fost descrisă în detaliu (WO2012/037258).

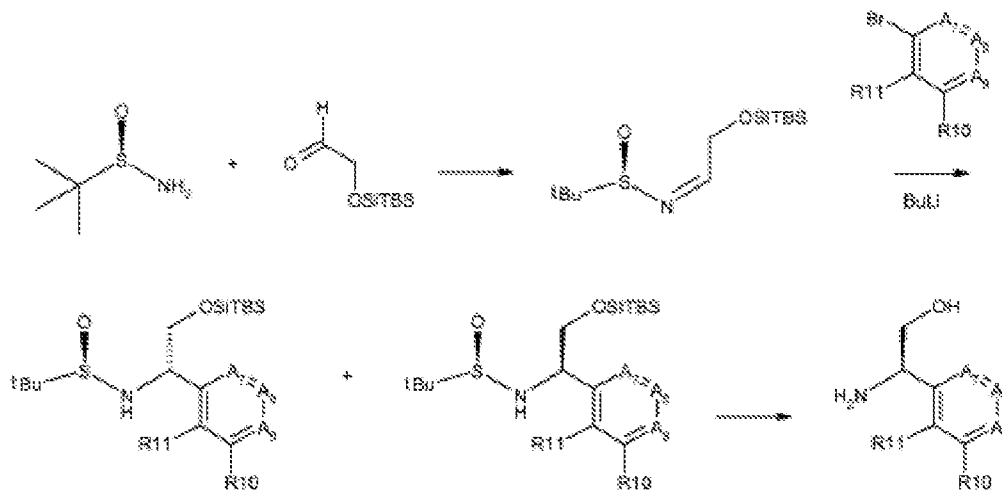
Schema 3. Prepararea enantiomerului (1S, 2S) cu formula II.



Benzaldehida, prezentată în Schema 3, poate reacționa cu anionul esterului terț-butilic al acidului(dietoxi-fosforil)-acetic pentru a produce esterul nesaturat arătat. Ciclopropanarea urmată de hidroliză rezultă apoi II-trans racemic, care poate fi separat cum este descris anterior.

Compușii intermediari, conform invenției, cu formula III sunt fie comercial disponibili sau pot fi preparați cum este descris în Schema 4, în care R₆ reprezintă CH₂OH.

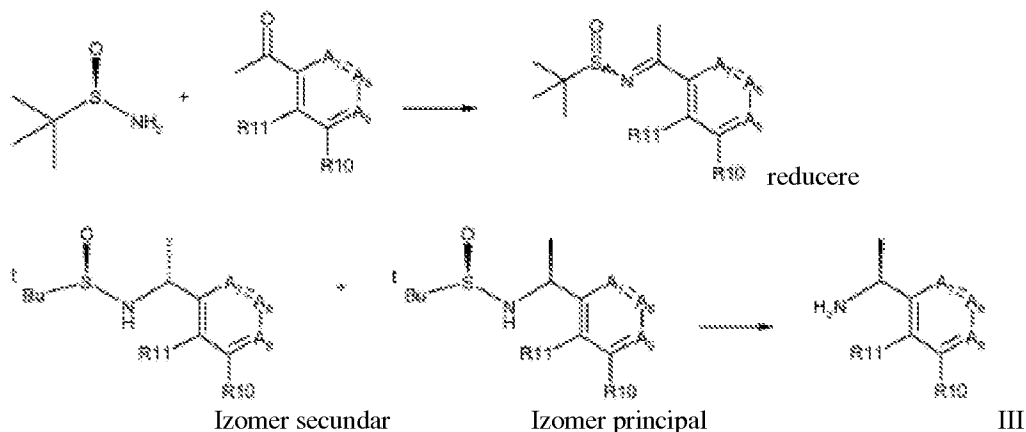
Schema 4. Prepararea aminelor chirale cu formula III cu R₆=CH₂OH (Barrow J.C. et al., Tetrahedron Letters (2001) 2051)



(R)-(+)-2-metil-2-propansulfonamida poate reacționa cu (terț-butildimetilsiloxi) acetaldehida așa cum este descris în literatura de specialitate (Barrow J.C. et al., Tetrahedron Letters (2001) 2051) pentru a produce sulfinimină, prezentată în Schema 4. 1,2-adăția unui metal organic (de exemplu, reactivul Grignard sau un reagent de arilitiu (prezentat în schema 4) la această sulfinilimină apoi rezultă cu doi amino alcooli diastereomerici protejați, prezentați în schema 4. Acești izomeri pot fi separați de exemplu, prin cromatografie pe silicagel și grupele de protecție sunt apoi îndepărtate în condiții acide.

O altă metodă cu utilizarea terțbutansulfonamidei pure din punct de vedere enantiomeric este prezentată în Schema 5 (Robak M., Herbage M., Ellman, Chem. Rev. 2010, 110, 3600-3740). Pentru simplificarea metodei este ilustrată numai pentru R₆=CH₃, dar metoda nu se limitează doar la R₆=CH₃.

Schema 5. Prepararea aminelor chirale cu formula III cu R₆ = CH₃ (Robak M., Herbage M., Ellman, Chem. Rev. 2010, 110, 3600-3740).



(R)-(+)-2-metil-2-propansulfonamida poate reacționa cu o cetonă potrivită și etoxid de titan(IV) într-un solvent potrivit, de exemplu THF, în condiții de încălzire pentru a produce sulfinilimină, prezentată în schema 5. Această imină poate fi redusă cu o anumită selectivitate

folosind un agent de reducere (de exemplu, L-selectridă) într-un solvent potrivit (de exemplu, THF) la o temperatură adecvată (de exemplu, -70°C) pentru a produce izomerul principal și izomerul secundar, prezentați în Schema 5. Izomerul principal poate fi izolat, de exemplu, prin cromatografie pe silicagel și substanța auxiliară chirală poate fi îndepărtată cu acid (de exemplu, cu HCl în apă pentru a produce compusul III).

EXAMPLE

Invenția va fi ilustrată prin următoarele exemple nerestricțive.

Abrevieri

AcOH = acid acetic. α_D = rotația optică specifică. Aq = apoasă. BBR₃ = tribromură de bor (folosită ca soluție în diclormetan (DCM); Aldrich 17,893-4). Boc₂O = Boc anhidridă di-terț-butil dicarbonat (de exemplu, Aldrich 19,913-3). Soluție salină = soluție apoasă saturată de clorură de sodiu. CDCl₃ = cloroform deuterat (de exemplu, Aldrich 225789). Celite = celite (substanță de filtrare auxiliară). CH₃I = iodură de metil/iodmetan (de exemplu, Aldrich 28,956-6). Cs₂CO₃ = carbonat de cesiu (Aldrich 441902). DCM = diclormetan. DMF = dimetilformamidă. DMSO = dimetil sulfoxid. *d*₆-DMSO = dimetil sulfoxid deuterat (de exemplu, Aldrich 296147). ELSD = detectare cu difuzia luminii de evaporare. Et₃N = trietil amină. EtOAc = acetat de etil. 99% EtOH = etanol absolut. Et₂O = dietil eter, h = ore. HATU = O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu hexafluorofosfat. HBTU = 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu hexafluorofosfat. i = izo. K₂CO₃ = carbonat de potasiu (de exemplu, Aldrich 20961-9). LDA = di-izo-propilamidă de litiu (folosită ca soluție în amestec de THF/heptan/etilbenzen; Fluka 62491). LC/MS = cromatografie lichidă de înaltă performanță/spectrometrie de masă. LAH = hidrură de litiu aluminiu (folosit în formă de soluție 1M în THF; Aldrich 21,277-6). MeOH = metanol, min = minute. NaCNBH₃ = cianoborhidrură de sodiu (Aldrich 15,615-9). NaH = hidrură de sodiu (folosit în formă de 60% dispersie; Aldrich 45291-2). NaOH = soluție apoasă de hidroxid de sodiu. Pd/C = paladiu pe cărbune (de exemplu, Aldrich 20,569-9). PTSA = hidrat de acid para-toluen sulfonic (de exemplu, Aldrich 40,288-5). rt = temperatura camerei. RT = timp de retenție. NaHCO₃ sat. = soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu, NH₄Cl sat. = soluție apoasă saturată de clorură de amoniu. SFC = cromatografie supercritică pe coloană. TFA = acid trifluoracetic. THF = tetrahidrofuran (uscat pe site moleculare de 4A). TLC = cromatografie în strat subțire.

Denumirile chimice au fost obținute utilizând software MDL ISIS/Draw 2.5 din sistemele informaționale MDL.

Metode spectroscopice.

Metoda A:

LC-MS a fost realizată utilizând instalațiile Sciex API150EX echipate cu o sursă APPI care funcționează în modul de formare a ionilor pozitivi. HPLC constând din pompe LC Shimadzu LC10-ADvp, detectorul SPD-M20A PDA (funcționează la lungime de undă de 254 nm) și un sistem controler SCL-10A. Prelevatorul de probe automat reprezenta Gilson 215, termostatul coloană reprezenta Jones Chromatography 7990R și detectorul ELS era Sedex Sedex 85.

Condiții de LC: Coloană - Waters Symmetry C-18, 4,6x30 mm, 3,5 μm, funcționează la o temperatură de 60°C cu o viteză de dozare de 3,0 ml/min de gradient binar constând din apă + 0,05% TFA (A) și metanol + 0,05% TFA (B).

Gradientul:

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

Timpul total al analizei: 2,8 min.

Perioadele de retenție (t_r) sunt exprimate în minute, bazand-se pe urme UV la lungime de undă de 254 nm.

Metoda B:

5 LC-MS s-a realizat utilizând instalația Waters Acquity UPLC-MS constand din Waters Acquity, care conține un dispozitiv de comandă a coloanei, un dispozitiv de comandă a solvent binar, un dispozitiv de sistematizare a probelor, un detector PDA (care funcționează la lungime de undă de 254 nm), un detector ELS și SQD-MS echipat cu sursa APPI, care operează în modul de formare a ionilor pozitivi.

10 Condiții de LC: Coloana Acquity UPLC BEH C18, 1,7 μ m; 2,1x50mm, funcționând la o temperatură de 60°C cu viteză de dozare de 1,2 ml/min de gradient binar, constând din apă + 0,05% acid trifluoracetic (A) și acetonitril + 5% apă + 0,035% acid trifluoracetic. (B)

Gradientul:

0,00 min 10% B
15 1,01 min 100% B
1,15 min 10% B

Timpul total al analizei: 1,2 min.

Perioadele de retenție (t_R) sunt exprimate în minute, bazand-se pe urme UV la lungime de undă de 254 nm..

20

Metoda C:

25 Cromatografia lichidă superficială preparativă (SFC) a fost realizată utilizând instalația Berger Multigram II, care funcționează cu o viteză de dozare de 50 ml/min la o temperatură de 35°C și o contrapresiune egală cu 100 bar, folosind injecții stivuite. Coloana reprezenta o coloană ChiralpakAD 5u, dimensiuni 250x21 mm. Eluantul reprezenta CO₂ (70%) și etanol (30%).

Metoda D:

30 Cromatografia lichidă superficială preparativă (SFC) a fost realizată utilizând instalația Thar SFC-80 care funcționează cu o viteză de 60 g/min la temperatura de 35°C și o contrapresiune de 140 bar, folosind injecții stivuite. Coloana reprezenta o coloană ChiralpakAD-H (250x30 mm). Eluantul reprezenta CO₂ (88%) și etanol (12%).

Metoda E:

35 Cromatografia lichidă superficială preparativă (SFC) a fost realizată utilizând instalația Thar SFC-200 care funcționează cu o viteză de 100 g/min la o temperatură de 35°C și o contrapresiune de 140 bar, folosind injecții stivuite. Coloana reprezenta o coloană ChiralpakAD-H (250x30 mm). Eluantul reprezenta CO₂ (90%) și etanol (10%).

40

Metoda F:

Excesul enantiomeric (ee) s-a determinat cu sistemul Aurora Fusion A5 SFC, care funcționează cu o viteză de 3 ml/min la temperatura de 40°C și o contrapresiune de 100 bar. Coloana reprezenta o coloană Chiralpak AD (150x4,6 mm). Eluantul reprezenta CO₂ (70%) și etanol + 0,1% dietil amină (30%).

45

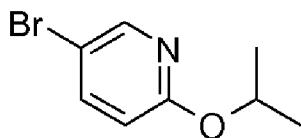
Spectrele ¹H RMN au fost înregistrate la 500,13 MHz utilizand instalația Bruker Avance DRX-500 la T=303,3°K sau la 600 MHz utilizând instalația Bruker Avance AV-III-600. Valorile deplasărilor chimice sunt exprimate în ppm în raport cu tetrametilsilan, dacă nu se specifică altfel. Pentru multiplicitatea semnalelor RMN se folosesc următoarele abrevieri sau combinații ale acestora: s = singlet, d = dublet, m = multiplu și br = larg.

50

Prepararea compușilor intermediari

Prepararea brompiridinelor.

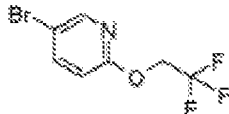
IM1: 5-Brom-2-izopropoxi-piridină



O suspensie 60% NaH în ulei (1,5:1, hidruură de sodiu:ulei mineral, 5,20 g) se adaugă în două porții la alcool izopropilic (150 ml) la temperatura camerei în atmosferă de N₂. Amestecul se agită la o temperatură de 60°C timp de 30 min. În două porții se adaugă 5-brom-2-clorpiridină (10,00 g, 51,96 mmol) și amestecul se agită cu fierbere în reflux timp de 4 ore și apoi la 80°C peste noapte. Soluția se concentrează în vid. Se adaugă apă (50 ml) și EtOAc (50 ml) și se separă straturile. Stratul apos se extrage cu EtOAc (50 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se înlătură solventul în vid. Produsul brut se expune flash cromatografiei (silice, 0-50% EtOAc în heptane), se obține compusul din titlu în formă de un ulei transparent (8,74 g, randamentul: 78%).

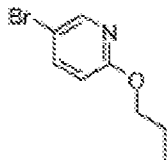
¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,17 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,59 (d, 1 H), 5,23 (m, 1 H), 1,33 (s, 6H).

IM2: 5-Brom-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridină



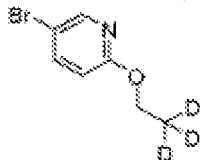
Se prepară similar **IM1**, se obține compusul din titlu în formă de un lichid incolor (2,78 g, randamentul: 54%) suficient de pur pentru etapa următoare.

IM3: 5-Brom-2-propoxi-piridină



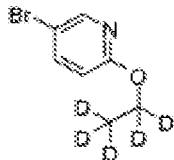
Tert-butoxid de potasiu (1,85 g, 16,5 mmol) se adaugă la un amestec de 5-brom-2-clorpiridină (2,89 g, 15,0 mmol) și 1-propanol (1,230 ml, 16,5 mmol) în THF (15 ml). Amestecul de reacție se încălzește la 120°C timp de 30 minute într-un reactor cu microunde. Amestecul se toarnă într-un amestec de apă (50 ml) și EtOAc (100 ml). Stratul organic se spală cu soluție salină saturată, se usucă deasupra MgSO₄ și se evaporă până la uscare. Flash cromatografia (silice, 0-20% EtOAc în heptani) rezultă cu compusul din titlu în formă de un ulei galben (3,13 g, randamentul: 97%) suficient de pur pentru etapa următoare.

IM4: 5-Brom-2-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridină

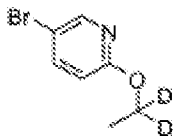


Se prepară similar **IM3** folosind 2,2,2-d₃-etanol (Sigma-Aldrich, nr. 329347 în catalog) comercial disponibil, se obține compusul din titlu în formă de un ulei incolor (2,53 g, randamentul: 82%) suficient de pur pentru etapa următoare.

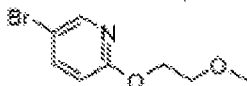
IM5: 5-Brom-2-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridină



Se prepară similar **IM3** folosind 1,1,2,2,2-d₅-etanol (Sigma-Aldrich, nr. 489336 în catalog) comercial disponibil, se obține compusul din titlu în formă de un ulei incolor (1,16 g, randamentul: 87%) suficient de pur pentru etapa următoare.

IM6: 5-Brom-2-(1,1-d₂)-etoxi-piridină

Se prepară similar **IM3** folosind 1,1-d₂-etanol (Sigma-Aldrich, nr. 347434 în catalog) comercial disponibil, se obține compusul din titlu în formă de un ulei incolor (2,61 g, randamentul: 85%) suficient de pur pentru etapa următoare.

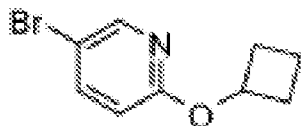
IM7: 5-Brom-2-(2-metoxi-etoxi)-piridină

2-metoxietanolul se dizolvă (5,12 ml, 65,0 mmol) în 1,4-dioxan (125 ml). Se adaugă terț-butoxid de potasiu (7,00 g, 62,4 mmol) într-o atmosferă de N₂. Amestecul se agită timp de 10 minute. Se adaugă 5-brom-2-clorpiridină (10,0 g, 52,0 mmol) și amestecul obținut se fierbe în reflux timp de 2 ore. Amestecul se toarnă într-o soluție salină saturată și se extrage cu EtOAc. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra MgSO₄ și se evaporă până la uscare. Purificarea prin flash cromatografie (silice, heptani/EtOAc 4:1) rezultă cu compusul din titlu în formă de un ulei incolor (8,74 g, randamentul: 73%) suficient de pur pentru etapa următoare.

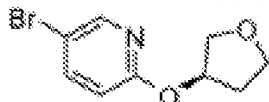
IM8: 5-Brom-2-metoximetil-piridină

La o soluție de 5-brompiridin-2-carbaldehidă (5,00 g, 26,9 mmol), dizolvată într-un amestec de etanol (75 ml) și THF (25 ml), se adaugă în porții mici borhidru de sodiu (0,407 g, 10,8 mmol). Peste 45 de minute se adaugă 0,5 ml de apă și amestecul și se evaporă la sec. Reziduul uleios se expune flash cromatografiei (silice, EtOAc/EtOH/Et₃N 90:5:5) se obține (5-brom-piridin-2-il)-metanol (4,81 g, randamentul: 86%) în formă de ulei galben pal.

O soluție de acest (5-brom-piridin-2-il)-metanol (4,80 g, 23,0 mmol) în DMF (25 ml) în picături timp de 5 minute se adaugă la o suspensie de hidru de sodiu (1,10 g, 27,6 mmol) în DMF (50 ml) la o temperatură de 0°C într-o atmosferă de N₂. Amestecul se agită timp de 15 minute înainte de adăugarea prin picurare a soluției de iodură de metil (1,57 ml, 25,3 mmol) în DMF (25 ml). Amestecul se lasă pentru a atinge temperatura camerei și apoi se agită peste noapte. Amestecul se toarnă într-o soluție salină saturată și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra MgSO₄ și se evaporă la sec, se obține compusul din titlu în formă de un ulei galben (4,77 g, randamentul: 98%) suficient de pur pentru etapa următoare.

IM9: 5-Brom-2-ciclobutoxi-piridină

Se prepară similar **IM3** folosind ciclobutanol comercial disponibil, se obține compusul din titlu în formă de un ulei transparent (2,72 g, randamentul: 80%) suficient de pur pentru etapa următoare.

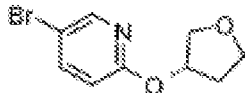
IM10: 5--Brom-2-[(R)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-piridină

La o soluție de 5-bromo-2-clorpiridină (10 g, 52,1 mmol) în 100 ml de DMF se adaugă (R)-(-)-3-hidroxitetrahidrofuran (6,87 g, 78,1 mmol) comercial disponibil și Cs₂CO₃ (33,85 g, 0,104 moli), amestecul obținut se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 36 de ore. Solventul se concentrează și reziduul se extrage cu EtOAc (500 ml), se spală cu apă (200

ml). Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4 , se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silicagel (eluat cu eter de petrol:EtOAc = 100:1), se obține 5-brom-2-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridină (5,9 g, randamentul: 47%) în formă de o substanță solidă.

^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,61 -7,64 (m, 1 H), 6,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 5,47 - 5,50 (m, 1 H), 3,85 - 4,02 (m, 4 H), 2,07-2,28 (m, 2 H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18,5$ (C = 0,189, CHCl_3).

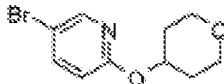
IM11: 5-brom-2-[(S)- (tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridină



Se prepară similar **IM10** folosind (S)-(+)-3-hidroxitetrahydrofuran comercial disponibil, se obține 5-brom-2-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oxi]-piridină (9,62 g, randamentul: 51%) în formă de o substanță solidă.

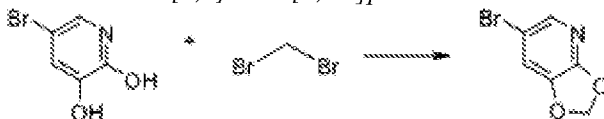
^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 8,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,62-7,65 (m, 1 H), 6,64 – 6,66 (m, 1 H), 5,48 – 5,52 (m, 1 H), 3,99 – 4,03 (m, 2 H), 3,86 – 3,97 (m, 2 H), 2,20 – 2,29 (m, 1 H), 2,08-2,15 (m, 1H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,7$ (C = 0,21, CHCl_3).

IM12: 5-Brom-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridină



Se prepară similar IM3 folosind tetrahydro-4-pyranol comercial disponibil, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

IM13: 5-Brom-[1,3]dioxol[4,5-b]piridină

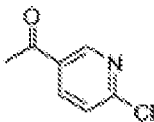


La o suspensie de 5-brom-piridin-2,3-diol (10,0 g, 52,63 mmol, comercial disponibilă, CAS 34206-49-0) în NMP (100 ml) se adaugă K_2CO_3 (21,97 g, 158 mmol) și dibrom metan (10,97 g, 63,16 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la temperatura de 90°C timp de 16 ore. Se adaugă EtOAc și sărurile se filtrează. Se adaugă apă, fazele se separă și stratul apos se extrage cu o cantitate mare de acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 anhidru și se concentrează în vid, se obține compusul brut. Compusul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (eluant 5% acetat de etil în eter de petrol). Se obțin 2,2 g (randamentul: 21%) de 6-brom-[1,3]dioxol[4,5-b]piridină, în stare pură conform ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,71 (d, 1 H, $J=2$ Hz), 7,55 (d, 1 H, $J=2$ Hz), 6,20 (s, 2H). Temperatura de topire: $69-71^\circ\text{C}$.

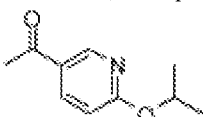
IM14: 7-brom-2,3-dihidro[1,4]dioxin[2,3-b]piridină



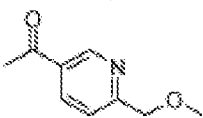
La o suspensie de 5-brom-piridin-2,3-diol (10,0 g, 52,63 mmol, comercial disponibilă, CAS 34206-49-0) în DMF (150 ml) se adaugă K_2CO_3 (21,78 g, 158 mmol) și 1,2-dibrom etan (11,87 g, 63,2 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se toarnă într-un amestec de apă și gheață, se adaugă EtOAc, fazele se separă și stratul apos se extrage cu o cantitate mare de acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 anhidru și se concentrează în vid, se obține compusul brut. Compusul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (eluant 10% acetat de etil în eter de petrol). Se obțin 2,2 g (randamentul: 18%) de 6-brom-[1,3]dioxol[4,5-b] piridină, pur conform ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,85 (d, 1 H, $J = 2$ Hz), 7,59 (d, 1 H, $J = 2$ Hz), 4,41 (m, 2H), 4,27 (m, 2H).

Acetilarea piridinelor.**IM 15:** 1-(6-clor-piridin-3-il)-etanonă

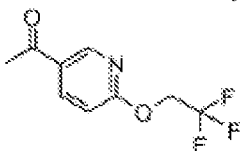
Intr-o retortă cu fund rotund se introduce 5-brom-2-clorpiridină (5,30 g, 27,6 mmol) în THF într-o atmosferă de N₂ și se răcește până la o temperatură de 0°C. În picături se adaugă o soluție 1M de complex *izo*-propilmagneziuclorură – clorură de litiu în THF (40 ml) timp de 15 minute. Peste 70 min se adaugă în picături N-metoxi-N-metilacetamidă (4,1 ml, 38 mmol). După agitare timp de 5 min la o temperatură de 0°C se îndepărtează baia de răcire. Amestecul se agită peste noapte și apoi se stinge prin adăugarea a 100 ml de soluție apoasă saturată de NH₄Cl. Amestecul se extrage de 3ori cu câte 100 ml acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu apă, urmată de o soluție salină saturată și se usucă deasupra MgSO₄. Substanțele volatile se evaporă la temperatura de 80°C și presiunea de 10 mbar timp de 1oră, se obține compusul din titlu (3.596 g, randamentul: 84%) suficient de pur pentru etapa următoare.

IM 16: 1-(6-izo-propoxi-piridin-3-il)-etanonă

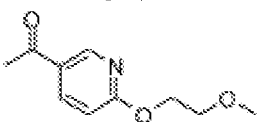
Intr-o retortă cu fund rotund se introduce 5-brom-2-izo-propoxipiridină (**IM1**) (5,00 g, 23,1 mmol) în THF (100) într-o atmosferă de N₂ și se răcește într-un amestec de baie de acetonă/gheață uscată până la o temperatură de -66°C (temperatura internă). În picături se adaugă soluția 2,5 M n-butilitriu în hexan (10,1 ml, 25,3 mmol) timp de 10 minute, menținând temperatura internă sub -55°C. Amestecul se agită la o temperatură de -65°C timp de 15 minute. Apoi timp de 10 minute în picături se adaugă N-metoxi-N-metilacetamida (3,07 ml, 28,9 mmol) dizolvată în THF (10 ml), menținând temperatura internă sub -65°C. După agitare timp de 1oră, amestecul se lasă să atingă temperatura camerei. Amestecul se toarnă într-o soluție apoasă saturată de NH₄Cl și se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra MgSO₄ și se evaporă la sec. Flash cromatografia (silice, heptani/EtOAc 4:1) rezultă cu compusul din titlu în formă de un ulei incolor (3,20 g, randamentul: 77%) suficient de pur pentru etapa următoare.

IM 17: 1-(6-metoximetil-piridin-3-il)-etanonă

Se prepară similar **IM16** din **IM8**, se obține compusul din titlu în formă de un lichid incolor (0,379 g, randamentul: 17%) suficient de pur pentru etapa următoare.

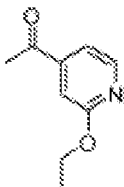
IM 18: 1-[6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-3-il]-etanonă

Se prepară similar **IM16** din **IM2**, se obține compusul din titlu în formă de un lichid incolor (1,234 g, randamentul: 48%) suficient de pur pentru etapa următoare.

IM 19: 1-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-etanonă

Se prepară similar **IM16** din **IM7**, se obține compusul din titlu în formă de un lichid incolor (2,13 g, randamentul: 57%) suficient de pur pentru etapa următoare.

IM20: 1-(2-etoxi-piridin-4-il)-etanonă

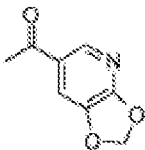


5

Se prepară similar **IM16** din 4-brom-2-etoxi-piridină comercial disponibilă, nr. CT091 în catalogul Synchem OHG, se obține compusul din titlu în formă de un lichid incolor (1,20 g, randamentul: 49%) suficient de pur pentru etapa următoare.

10

IM21: 1-[1,3]dioxol[4,5-b]piridin-6-il-etanonă



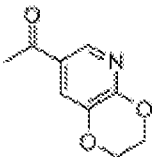
15

Intr-o retortă cu fund rotund se introduce 6-brom-[1,3]dioxol[4,5-b]piridină, **IM13**, (1,74 g, 8,61 mmol) în DMF (25 ml) într-o atmosferă de N₂ și se adaugă tributil(1-etoxivinil) staniu (3,65 ml, 10,8 mmol). Se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) (0,50 g, 0,43 mmol) și soluția se agită la o temperatură de 65°C peste noapte. Amestecul se adaugă în apă și acetat de etil și fazele se separă. Faza organică se spală cu o soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se evaporă. Reziduul se dizolvă în THF (100 ml), se adaugă un amestec de apă (15 ml) și HCl concentrat (2,5 ml) și soluția se agită la temperatura camerei timp de 5 min. Soluția se adaugă la o soluție salină saturată și la o soluție saturată de NaHCO₃ până când soluția devine ușor alcalină. Faza organică se extrage cu EtOAc și se separă fazele. Faza organică se spală cu o soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se evaporă. Reziduul se dizolvă repetat în THF (10 ml), EtOAc (20 ml) și heptani (20 ml). Amestecul se concentrează până la un volum de 25 ml și se răcește pe gheață. Precipitatul solid se colectează prin filtrare. Randamentul: 0,942 g (66%) de **IM21**.

25

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,47 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 6,27 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

IM22: 1-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxin[2,3-b]piridin-7-il)-etanonă



30

Se prepară similar **IM21** din 7-brom-2,3-dihidro-[1,4]dioxin[2,3-b]piridină (3,00 g, 13,9 mmol), se obține compusul din titlu în formă de o pulbere albă (1,84 g, randamentul: 74%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,47 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 6,27 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

IM23: 1-(6-Etil-piridin-3-il)-etanonă



35

Intr-o retortă uscată cu fund rotund se introduce 1-(6-clor-3-piridinil)-1-etanonă (**IM15**) (3.596 g, 23,11 mmol) și [1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen]-diclorpaladiu (II) (1,694 g, 2,315 mmol) în THF (100 ml) într-o atmosferă de N₂. La acest amestec se adaugă în picături o soluție 1 M de dietil zinc în hexan (35 ml, 35 mmol), apoi N,N-dimetilaminoetanol (0,50 ml, 5,0 mmol). Amestecul se fierbe în reflux timp de 30 minute. Amestecul se răcește până la temperatura camerei și apoi se stinge prin adăugarea unei soluții apoase saturate de NH₄Cl (100 ml). Amestecul se filtrează printr-un strat Celite. Stratul apos se extrage cu EtOAc (3x100 ml). Straturile organice combinate se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și apoi se usucă deasupra Mg₂SO₄. Flash cromatografia (120 g silice, 0-40% EtOAc în heptani) rezultă cu

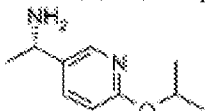
40

compusul din titlu în formă de un ulei galben (0,699 g, randamentul: 20%) suficient de pur pentru etapa următoare.

Prepararea aminelor chirale.

- 5 Aminele chirale se prepară, în cazul în care nu sunt comercial disponibile, prin metode descrise pentru fiecare reducere 1,2-stereoselectivă a sulfinil iminelor sau adădire 1,2-stereoselectivă a reagenților de metale organice la sulfinil imine (Chel-Lucci G., Baldino S., Chessa S., Pinna G., Soccolini S., Tetrahedron Asymmetry 2006, 77, 3163-3169; Evans J., Ellman J., J. Org. Chem. 2003, 68, 9948-9957; Robak M., Herbage M., Ellman, Chem. Rev. 2010, 110, 3600-3740).

IM24: (S)-1-(6-izopropoxi-piridin-3-il)-etilamină



Etapa 1: Formarea sulfinil iminei:

- 15 1-(6-izo-propoxi-piridin-3-il)-etanon (3,20 g, 17,8 mmol) se dizolvă în THF (55 ml) într-o atmosferă de N₂. Se adaugă R(+)-2-metil-2-propansulfinamidă (2,21 g, 18,2 mmol) și etoxid de titanu(IV) (7,40 ml, 35,7 mmol). Amestecul se fierbe în reflux timp de 24 ore. Amestecul se lasă să atingă temperatura camerei. Amestecul se diluează cu EtOAc (200 ml.) și se toarnă într-un amestec de gheață/soluție salină saturată. Suspensia obținută se filtrează prin Celite. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra MgSO₄ și se evaporă la sec. Flash cromatografia (silice, heptani/EtOAc 2:1) rezultă cu [1-(6-izopropoxi-piridin-3-il)-etiliden]-amida acidului (R)-2-metil-propan-2-sulfinic (4,04 g, randamentul: 80%) în formă de un ulei galben suficient de pur pentru etapa următoare.

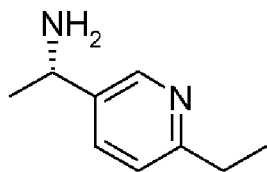
Etapa 2: Reducerea iminei:

- 25 Într-o retortă cu fund rotund se introduce [1-(6-izo-propoxi-piridin-3-il)-etiliden]-amida acidului (R)-2-metil-propan-2-sulfinic (4,00 g, 14,2 mmol) în THF (50 ml) într-o atmosferă de N₂ și se răcește până la o temperatură de -66°C (temperatura internă). Se adaugă în picături timp de 15 minute o soluție 1,00 M de L-selectridă în THF (29,0 ml, 29,0 mmol). Amestecul se agită la temperatură de -70°C timp de 1 oră. Amestecul rece se toarnă într-o soluție apoasă saturată de NH₄Cl. Amestecul se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra MgSO₄ și se evaporă la sec. Flash cromatografia (silicagel, EtOAc) rezultă cu [(S)-1-(6-izopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (R)-2-metil-propan-2-sulfinic (2,91 g, randamentul: 72 %) în formă de o pulbere incoloră. Excesul diastereomeric constituie >95%, conform ¹H RMN.

Etapa 3: Eliminarea substanțelor chirale auxiliare:

- 40 [(S)-1-(6-izopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (R)-2-metil-propan-2-sulfinic (2,90 g, 10,2 mmol) se dizolvă în metanol (48 ml). În picături timp de 3 minute se adaugă un amestec 12,0 M de HCl în apă (4,25 ml) și apă (4,25 ml.). Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se evaporă la sec. Reziduul uleios este supus flash cromatografiei (silice, EtOAc/ EtOH/trietilamină 90:5:5) pe o coloană scurtă, se obține (S)-1-(6-izopropoxi-piridin-3-il)-etilamină, **IM24**, (1,71 g, randamentul: 93%) în formă de un ulei galben pal suficient de pur pentru etapa următoare. Randamentul total, raportat la 1-(6-izopropoxi-piridin-3-il)-etanonă inițială, **IM16**, constituie 54%.

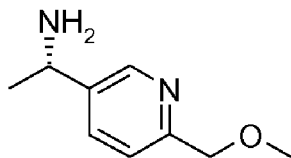
IM25: (S)-1-(6-etil-piridin-3-il)-etilamină



Se prepară similar **IM24** din **IM23**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

5

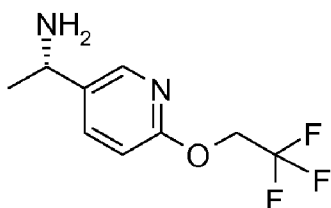
IM26: (S)-1-(6-metoximetil-piridin-3-il)-etilamină



10

Se prepară similar **IM24**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

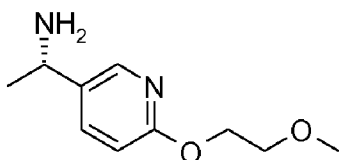
IM27: (S)-1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-il]-etilamină



15

Se prepară similar **IM24**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

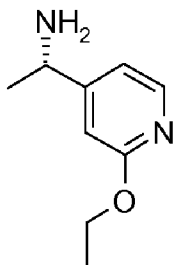
IM28: (S)-1-[6-(2-metoxietoxi)-piridin-3-il]-etilamină



20

Se prepară similar **IM24**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

IM29: (S)-1-(2-etoxi-piridin-4-il)-etilamină

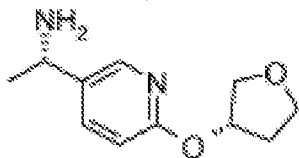


25

Se prepară similar **IM24**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

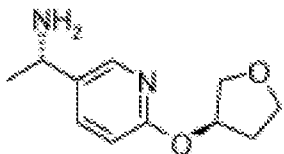
30

IM30: (S)-1-{6-[(S (tetrahydrofuran-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etilamină



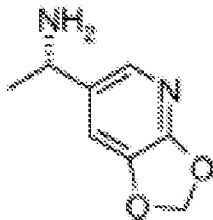
5 Se prepară similar **IM24**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

IM31: (S)-1- {6-[(R)- (tetrahydro-furan-3-yi)oxi]-piridin-3-yi}-etilamină



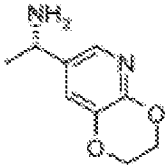
10 Se prepară similar **IM24**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

IM32: (S)-1-[1,3]dioxol[4,5-b]piridin-6-il-etilamină



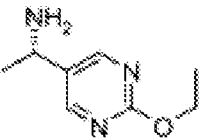
15 Se prepară similar **IM24**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

IM33: (S)-1-(2 3-dihidro-[1,4]dioxin[2,3-b] piridin-7-il)-etilamină



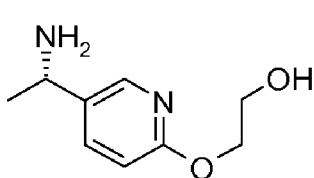
20 Se prepară similar **IM24**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

IM34: (S)-1-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-etilamină

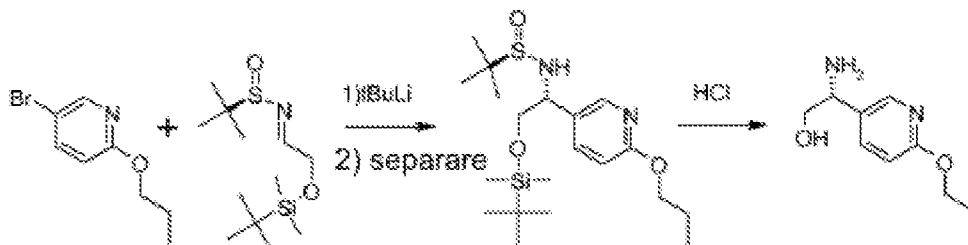


25 Se prepară similar **IM24**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

IM35: 2-[5-((S)-1-amino-etil)-piridin-2-iloxi]-etanol



30 Se prepară similar **IM24**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

IM36: (R)-2-amino-2-(6-propoxi-piridin-3-il)-etanol

5 Etapa 1:

O soluție 1,7 M de terț-butil litu în pentan (15,2 ml, 25,8 mmol) se adaugă în picături la o soluție agitată de 5-brom-2-propoxipiridină, **IM3**, (2,54 g, 11,8 mmol) dizolvată în THF anhidru (29,4 ml) la temperatură de -78°C într-o atmosferă de argon. Soluția apoi se agită la această temperatură timp de 30 min. Apoi în picături se adaugă soluția de [2-(terț-butil-dimetil-silaniloxi)-etiliden]-amidă a acidului (R)-2-metil-propan-2-sulfonic, **IM49** (3,26 g, 11,8 mmol) în THF anhidru (15 ml) la temperatură de -78°C și soluția se agită la această temperatură timp de 30 min. Baia de răcire se înlătură și amestecul se lasă să atingă temperatura camerei peste noapte. Amestecul se stinge cu o soluție apoasă saturată de NH₄Cl (75 ml) și EtOAc (150 ml). Fazele se separă și stratul organic se spală cu o soluție salină saturată și apoi se usucă deasupra MgSO₄. Flash cromatografia (silice, 10-100% EtOAc în heptani) rezultă cu [(R)-2-(terț-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (R)-2-metil-propan-2-sulfonic, un izomer care eludează rapid, în formă de un ulei transparent (2,33 g, randamentul: 48%) suficient de pur pentru etapa următoare. Excesul diastereomeric constituie > 95%, conform ¹H RMN.

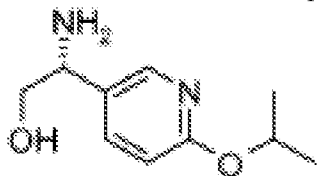
20

Etapa 2:

O soluție 2,00 M de acid clorhidric în eter dietilic (28 ml, 56 mmol) se adaugă la o soluție agitată de [(R)-2-(terț-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amidă (2,33 g, 5,62 mmol) dizolvată în MeOH (11 ml) la temperatură de 0°C într-o atmosferă de argon. După finalizarea adiecției se îndepărtează baia de răcire și soluția se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul apoi se evaporă până la uscare și reziduul se suspendă în clorură de metilen și se transferă într-o coloană scurtă cu silicagel. După eluare cu un amestec EtOAc:EtOH:Et₃N (90:5:5) se obține (R)-2-amino-2-(6-propoxi-piridin-3-il)-etanol, **IM36**, în formă de un ulei (0,813 g, randamentul: 74%). Randamentul total, raportat la 5-brom-2-propoxipiridină, **IM3**, constituie 36%.

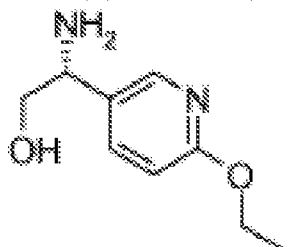
30

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 7,71 (d, 1 H), 4,22 (t, 2h), = 4,06 (m, 1 H), 3,72 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 h), 1.24 (m, 1 H), 1,02 (m, 4H).

IM37: (R)-2-amino-2-(6-izopropoxi-piridin-3-il)-etanol

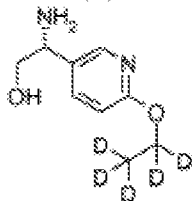
35

Se prepară similar **IM36**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare (1.07 g, randamentul total, raportat la **IM1**, constituie 36%).

IM38: (R)-2-amino-2-(6-etoxi-piridin-3-il)-etanol

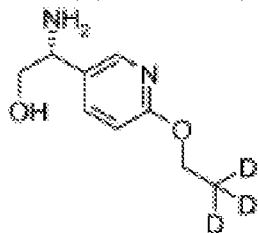
Se prepară similar **IM36**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare (0,360 g, randamentul total, raportat la 5-brom-2-etoxi-piridina comercial disponibilă, nr. OR13065 în catalogul Apollo, constituie 35%).

- 5 **IM39:** (R)-2-amino-2-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridin-3-il)-etanol



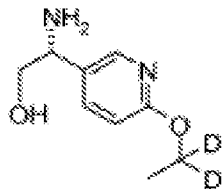
Se prepară similar **IM36**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare (0,500 g, randament total, raportat la **IM5**, constituie 22%).

- 10 **M40:** (R)-2-amino-2-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-etanol



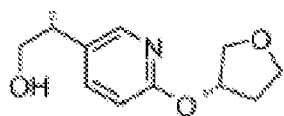
Se prepară similar **IM36**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare (0,647 g, randament total, raportat la **IM4**, constituie 30%).

- 15 **IM41:** (R)-2-amino-2-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-etanol



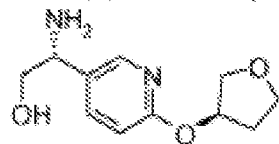
Se prepară similar **IM36**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare (0,380 g, randament total, raportat la **IM6**, constituie 18%).

- 20 **IM42:** (R)-2-amino-2-{6-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]piridin-3-il}etanol



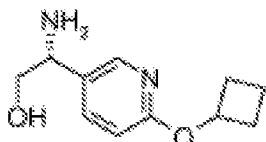
Se prepară similar **IM36**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

- 25 **IM43:** (R)-2-amino-2-{6-[(R)-(tetrahydrofuran-3-il)oxi]-piridin-3-il}etanol



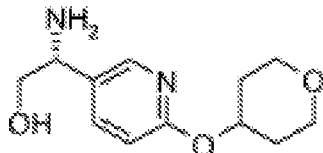
Se prepară similar **IM36**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

- 30 **IM44:** (R)-2-amino-2-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-etanol



Se prepară similar **IM36**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

- 5 **IM45:** (R)-2-amino-2-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etanol



Se prepară similar **IM36**, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare.

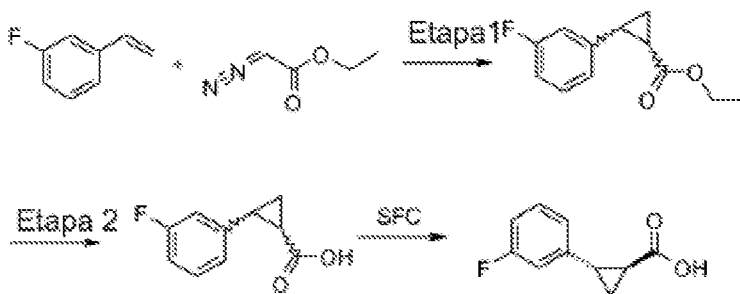
- 10 **Prepararea acizilor carboxilici.**

IM46: Acid (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



- 15 Acidul racemic *trans* 2-fenil-ciclopropancarboxilic comercial disponibil (Sigma-Aldrich, nr. P22354 în catalog) se separă chirale SFC, metoda C, se obține **IM46** în formă de un ulei care se solidifică lent. Puri-tate enantiomerică constituie 95% ee (Metoda F). Rotația optică specifică $[\alpha]_D^{20} = +300,9^\circ$ (C=1% EtOH). (Conform datelor din literatură de specialitate: $[\alpha]_D^{20} = +389^\circ$ (C=0,61, CHCl₃) (Kozikowski et al., J. Med. Chem. 2009, 52, 1885-1902) și $[\alpha]_D^{20} = +311,7^\circ$ (C=1,776, EtOH) (Walborsky et al., Tetrahedron 1964, 20, 1695-1699).

- 20 **IM47:** Acidul (1S, 2S)-2-(3-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic



Etapa 1:

- 25 Intr-o retortă cu fund rotund se introduce 3-fluorstiren (13,0 g, 0,107 mol) în clorură de metilen anhidră (130 ml). La acest amestec se adaugă dimer acetat de rodiiu (1,30 g, cantitate catalitică). Se adaugă cu o seringă-pompă timp de cinci ore o soluție de etildiazoacetat (33,28 g, 0,291 mol) în clorură de metilen anhidră (130 ml) și se agită la temperatura camerei timp de 1 oră la întuneric. Amestecul de reacție se filtrează printr-un strat de celite, care se spală cu apă, apoi cu o soluție salină saturată. Stratul organic se usucă deasupra Na₂SO₄ și se evaporă la sec. Flash cromatografia (silice, EtOAc eter de petrol 1: 9) rezultă cu acidul racemic *trans* 2-(3-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic (13,0 g, randamentul: 59%) în formă de un lichid incolor suficient de pur pentru etapa următoare.

Etapa 2:

- 35 La o soluție de ester etilic al acidului *rac-trans* 2-(3-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic (13,0 g, 0,062 mol) în MeOH (310 ml) se adaugă o soluție de KOH (35,0 g, 0,625 mol) în MeOH

(150 ml) la temperatură de 0°C. După finalizarea aditiei, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție se toarnă în apă și se extrage cu clorură de metilen (2x50 ml). Stratul apos se acidulează cu 10% HCl. Amestecul obținut se extrage cu clorură de metilen (2x150 ml). Straturile organice combinate se usucă deasupra N₂SO₄ și se evaporă la sec, se obține acidul racemic *trans* 2-(3-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic în formă de substanță cristalină incoloră (9,5 g, randamentul: 85%). Separarea izomerilor se realizează prin SFC chirală (metoda D), se obține compusul din titlu – acidul (1S, 2S)-2-(3-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic, **IM47**, acidul în formă de substanță cristalină incoloră (3,27 g, randamentul total, raportat la 3-fluorstiren, constituie 17%) suficient de pur pentru etapa următoare. Rotația optică specifică $[\alpha]_D^{20} = +263,4^0$ (C=1% MeOH)

Alți compuși intermediari

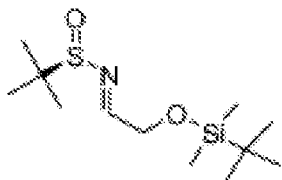
IM48: Acidul (1S,2S)-2-(4-fluorfenil)ciclopropancarboxilic



Se prepară similar **IM48** folosind SFC, metoda E, se obține compusul din titlu suficient de pur pentru etapa următoare (3,1 g, randamentul total, raportat la 4-fluorstiren, constituie 13%). Rotația optică specifică: $[\alpha]_D^{20} = +263,2^0$ (C=1% MeOH)

Alți compuși intermediari

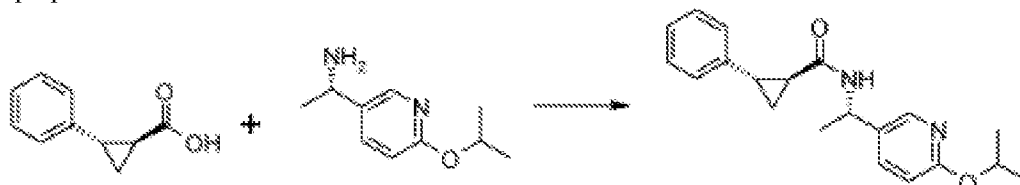
IM49: [2-(terț-butildimetilsilaniloxi)etiliden] amida acidului (R)-2-metilpropan-2-sulfonic



(R)-(+)-2-metil-2-propansulfonamida (8,70 g, 71,8 mmol), piridiniu p-toluensulfonat (0,902 g, 3,59 mmol) și MgSO₄ (43,2 g, 359 mmol) se suspendă în clorură de metilen (25 ml). În picături se adaugă o soluție de (terț-butildimetilsililoxi)acetaldehidă (25,0 g, 144 mmol) dizolvată în clorura de metilen (10 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție se agită peste noapte la temperatura camerei. Amestecul se evaporă la sec. Flash cromatografia (silice, EtOAc /heptani 1:4) rezultă cu compusul din titlu în formă de ulei, care se solidifică lent fiind lăsat (18,3 g, randamentul: 92%) suficient de pur pentru etapa următoare.

Exemplul 1: Prepararea compușilor tipici ai prezentei invenții:

Compusul 1: [(S)-1-(6-izopropoxi-piridin-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenilciclopropancarboxilic



Acidul *trans*-2-fenil-1-ciclopropancarboxilic, **IM46**, (0,590 g, 3,64 mmol) se dizolvă în DMF (15,0 ml). Se adaugă N,N,N',N'-tetrametil-0-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniuhexafluorofosfat (1,38 g, 3,63 mmol). Apoi se adaugă trietilamină (1,10 ml, 7,89 mmol) și amestecul se agită timp de 15 minute la temperatura camerei. Acest amestec în picături la o soluție de (S)-1-(6-izopropoxi-piridin-3-il)-etilamină, **IM24**, (0,655 g, 3,63 mmol) dizolvată în DMF (15,0 ml) timp de 2 minute. Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se evaporă până la sec. Reziduul se transferă într-o coloană cu silicagel și se eluează cu un amestec EtOAc/heptani 1:1, se obține compusul 1 în formă de substanță solidă. Această substanță solidă se dizolvă în EtOAc (50 ml) și la această soluție se adaugă lent

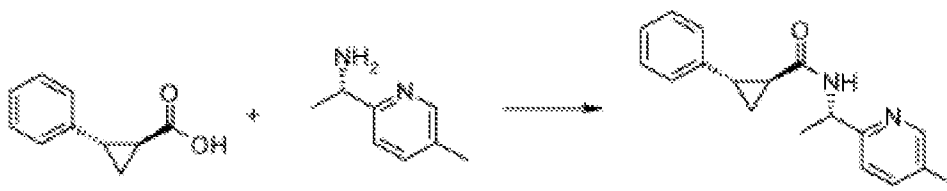
heptani (50 ml). Amestecul se concentrează în vid până la un volum de circa 25 ml și această soluție se răcește pe o baie cu un amestec de gheață/apă. Se formează un precipitat alb. Substanțele solide se colectează prin filtrare și se usucă în vid, se compusul din titlu în formă de o substanță cristalină incoloră (0,794 g, randamentul: 67%).

5 LC-MS (m/z): 325,4 (MH⁺), t_R=1,51 min (metoda A).

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,57-8,50 (m, 1 H), 8,06 (br s, 1H), 7,65-7,57 (m, 1 H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1 H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,25 – 5,16 (m, 1 H), 4,98 – 4,88 (m, 1 H), 2,24 – 2,15 (m, 1 H), 1,94 -1 ,88 (m, 1 H), 1,41 - 1,32 (m, 4H), 1,26 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,20 (ddd, J = 8,5, 6,1, 4,1 Hz, 1 H).

10 Excesul diastereomeric constituie >95%, conform datelor ¹H RMN.

Compusul 2: [(S)-1-(5-metil-piridin-2-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic



15

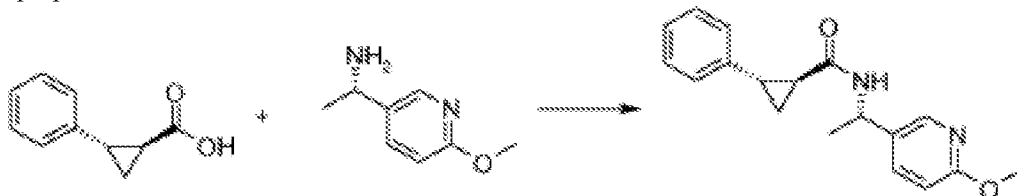
N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidclorhidrat (0,709 g, 3,70 mmol) și 1-hidroxibenzotriazol (0,667 g, 4,93 mmol) se adaugă la un amestec agitat de **IM46** (0,60 g, 3,70 mmol) și (S)-1-(5-metil-piridin-2-il)-etilamină comercial accesibilă (Furnizor Netchem Inc, nr. 528 193 în catalog) (0,426 g, 2,47 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (0,859 ml, 4,93 mmol) în THF (25 ml). Soluția se agită la temperatura camerei peste noapte. Se adaugă apă și amestecul se extrage cu EtOAc (3x80 ml). Fazele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se evaporă solventul în vid. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (EtOAc în heptani 1:1). Randamentul Compusului 2: 110 mg (16%).

20

25

LC-MS (m/z): 281,1 (MH⁺), t_R=0,91 min (metoda A).

Compusul 3: [(S)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic



30

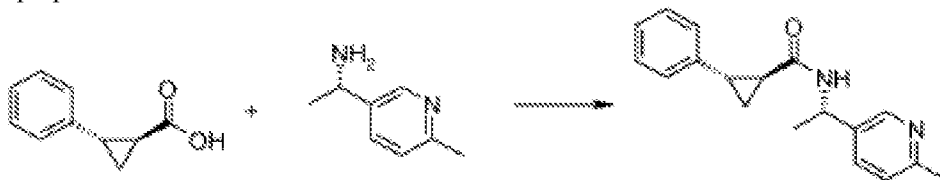
Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46**, și (S)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etilamină comercial disponibilă (Furnizor Netchem Inc, nr. 517706 în catalog). Randamentul = 0,88 g (66%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1 H), 7,10 (d, 2H), 6,78 (d, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 3,72 (s, 3H), 2,21 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,37 (m, 4H), 1,20 (m, 1 H).

35

LC-MS (m/z): 297,4 (MH⁺), t_R = 1,36 min (metoda A).

Compusul 4: [(S)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic



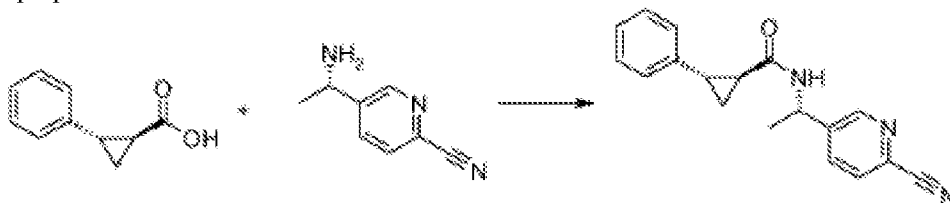
40

Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46**, și (S)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etilamină comercial disponibilă (Furnizor Netchem Inc, nr. 519526 în catalog). Randamentul = 0,27 g (21%).

^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,26 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,92 (m, 1 H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 1,36 (m, 4H), 1,20 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 281.2 (MH⁺), t_R = 0,86 min (metoda A).

Compusul 5: [(S)-1-(6-cian-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic

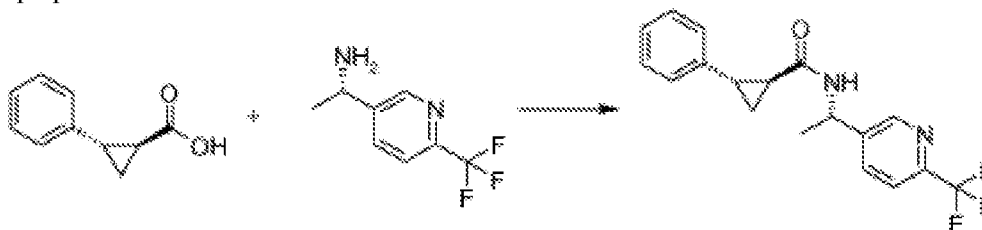


Se prepară similar **compusului 2**, utilizand **IM46**, și 5-((S)-1-amino-etil)-piridin-2-carbonitrilclorhidrat comercial disponibil (Furnizor Netchem Inc, nr. 549493 în catalog). Randamentul = 0,104 g (20%).

^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,76 (d, 1 H), 8,71 (s, 1H), 8,02 (d, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,29 (m, 2h), 7,19 (m, 1 H), 7,12 (d, 2 h), 5,03 (m, 1 H), 2,21 (m, 1 H), 1 0,92 (m, 1 H), 1,40 (d, 3H), 1 1,37 (m, 1 H), 1,23 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 292,0 (MH⁺), t_R = 1,31 min (metoda A).

Compusul 6: [(S)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic

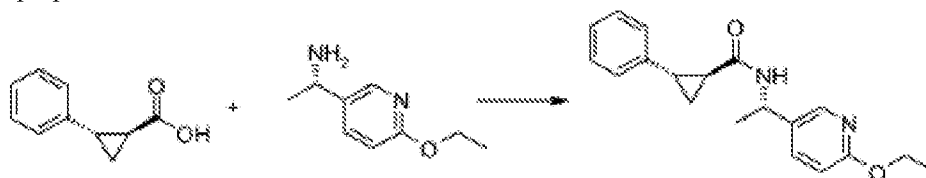


Se prepară similar **compusului 2**, utilizand **IM46**, și (S)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilaminclorhidrat comercial disponibil (Furnizor Netchem Inc, nr. 517662 în catalog). Randamentul = 0,33 g (55%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,77 (d, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1 H), 7,13 (d, 2H), 5,05 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,41 (d, 3H), 1,37 (m, 1 H), 1,23 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 335,2 (MH⁺), t_R = 1,59 min (metoda A).

Compusul 7: [(S)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic

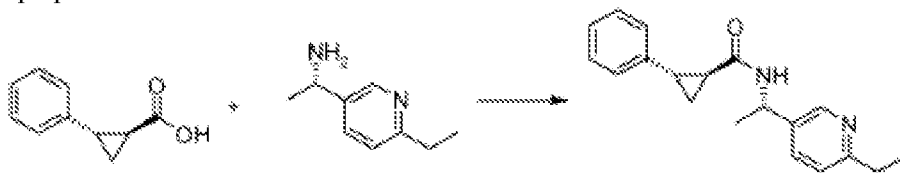


Se prepară similar **compusului 2**, utilizand **IM46**, și (S)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-etilaminclorhidrat (Furnizor Sial GmbH, nr. 528261-HCl în catalog, Lotul nr. LNA0 98). Randamentul = 0,30 g (39%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,54 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,27 (m, 2H), 7,16 (m, 1 H), 7,12 (d, 2H), 6,73 (d, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 4,25 (q, 2H), 2,20 (m, 1 H), 1,91 (m, 1H), 1,35 (m, 4H), 1,30 (t, 3H), 1,19 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 311,4 (MH⁺), t_R = 1,45 min (metoda A).

Compusul 8: [(S)-1-(6-etil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



5

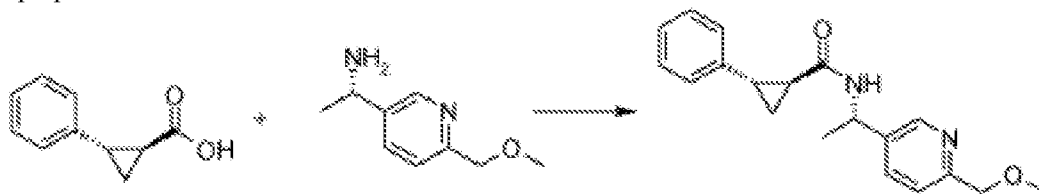
Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46** și **IM25**. Randamentul = 0,44 g (65%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,51 (d, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,27-7,14 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 4,96 (m, 1 H), 2,72 (q, 2H), 2,20 (m, 1 H), 1 0,92 (m, 1 H), 1,38 (m, 4H), 1,21 (m, 4H).

10

LC-MS (m/z): 295,1 (MH⁺), t_R = 0,90 min (metoda A).

Compusul 9: [(S)-1-(6-metoximetil-ridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



15

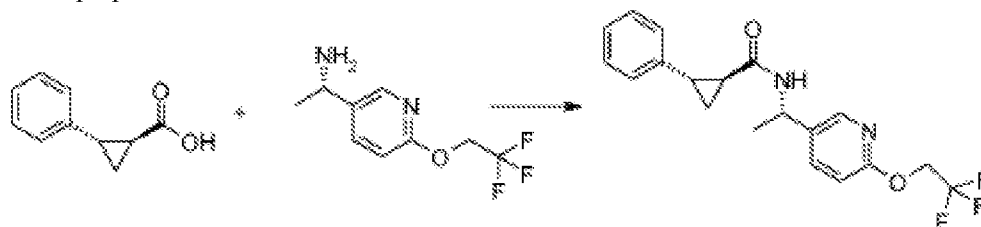
Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46** și **IM26**. Randamentul = 0,18 g (40%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,63 (d, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1 H), 7,10 (d, 2H), 4,97 (m, 1 H), 3,37 (s, 3H), 2,21 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,39 (m, 4H), 1,20 (m, 1 H).

20

LC-MS (m/z): 311,3 (MH⁺), t_R = 0,98 min (metoda A).

Compusul 10: {(S)-1-[6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-3-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



25

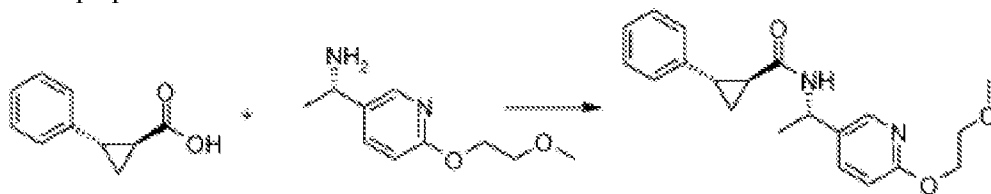
Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46** și **IM27**. Randamentul = 0,695 g (50%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,95 (d), 4,97 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 1,20 (m, 1 H).

30

LC-MS (m/z): 365,3 (MH⁺), t_R = 1,78 min (metoda A).

Compusul 11: {(S)-1-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



35

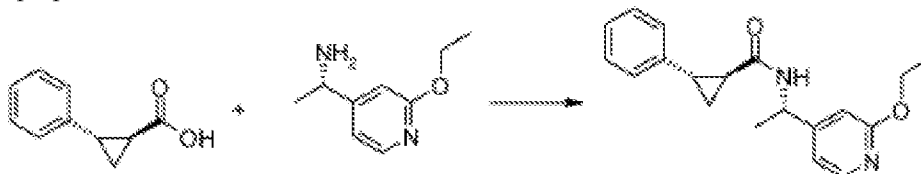
Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46** și **IM28**. Randamentul = 0,758 g (30%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,57 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 1,20 (m, 1H).

LC-MS (m/z): 341,0 (MH⁺), t_R = 1,33 min (metoda A).

5

Compusul 12: [(S)-1-(2-etoxi-piridin-4-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



10

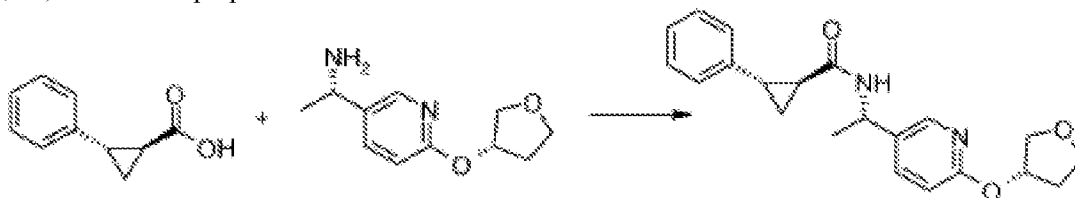
Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46** și **IM29**. Randamentul = 0,11 g (48%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,40-1,27 (m, 7H), 1,22 (m, 1H).

LC-MS (m/z): 311,4 (MH⁺), t_R = 1,36 min (metoda A).

15

Compusul 13: ((S)-1-{6-[(S)-(tetrahidro-furan-3-il) oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



20

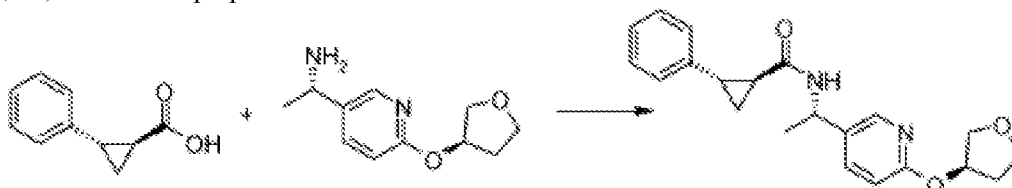
Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46** și **IM30**. Randamentul = 0,983 g (62%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 1,19 (m, 1H).

LC-MS (m/z): 353,3 (MH⁺), t_R = 1,45 min (metoda A).

25

Compusul 14: ((S)-1-{6-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il) oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



30

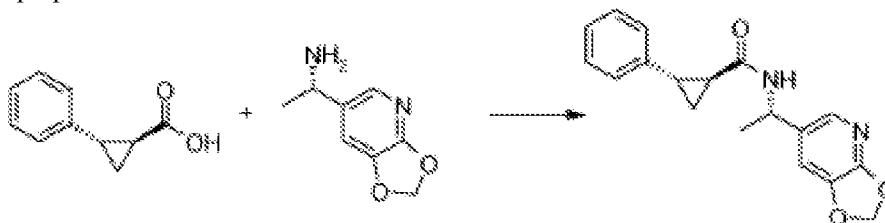
Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46** și **IM31**. Randamentul = 0,696 g (62%).

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 1,20 (m, 1H).

LC-MS (m/z): 353,3 (MH⁺), t_R = 1,45 min (metoda A).

35

Compusul 15: ((S)-1-[1,3]dioxol[4,5-b]piridin-6-il-etil)-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic

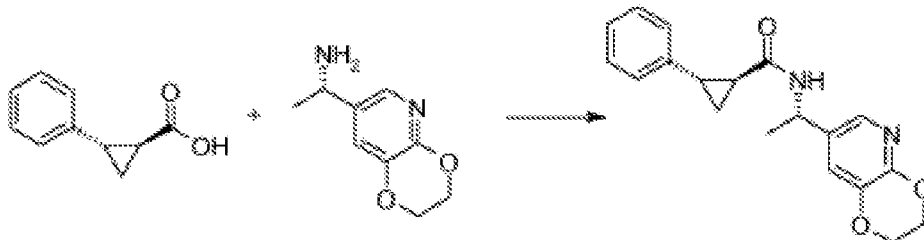


Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46** și **IM32**. Randamentul = 0,572 g (42%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) δ 8,54 (d, 1 H), 7,52 (s, 1H), 7,27 (m, 2h), 7,20-7,15 (m, 2 h), 7,10 (d, 2 h), 6,11 (s, 2h), 4,91 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,35 (m, 4H), 1,20 (m, 1 H).

5 LC-MS (m/z): 311,1 (MH⁺), t_R = 0,61 min (metoda B).

Compusul 16: [(S)-1-(2,3-dihidro-[1,4]dioxin[2,3-b]piridin-7-il)-etil] amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



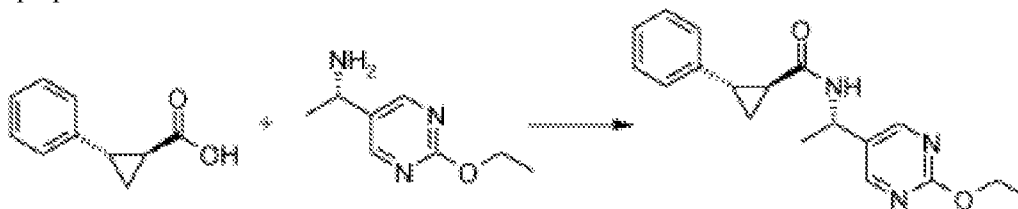
10

Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46** și **IM33**. Randamentul = 0,877 g (39%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1 H), 7,68 (s, 1H), 7,27 (m, 2 h), 7,22 (s, 1H), 7,18 (m, 1 H), 7,10 (d, 2h), 4,92 (m, 1 H), 4,37 (d, 2 h), 4,22 (d, 2 h), 2,20 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,35 (m, 4H), 1,20 (m, 1 H).

15 LC-MS (m/z): 325,5 (MH⁺), t_R = 1,28 min (metoda A).

Compusul 17: [(S)-1-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



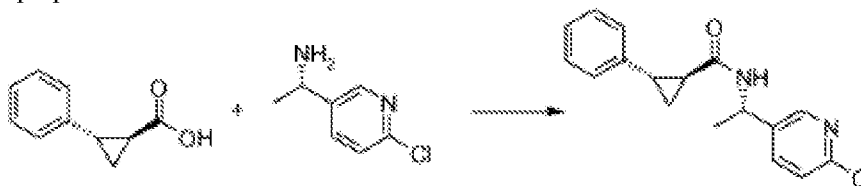
20

Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46** și **IM34**. Randamentul = 0,195 g (32%).

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1 H), 8,52 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,16 (s, 1 H), 7,10 (d, 2H), 4,92 (m, 1 H), 4,32 (m, 2H), 2,20 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,40 (d, 3H), 1,35 (m, 1 H), 1,31 (t, 3H), 1,20 (m, 1 H).

25 LC-MS (m/z): 312,2 (MH⁺), t_R = 0,62 min (metoda B).

Compusul 18: [(S)-1-(6-clor-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



30

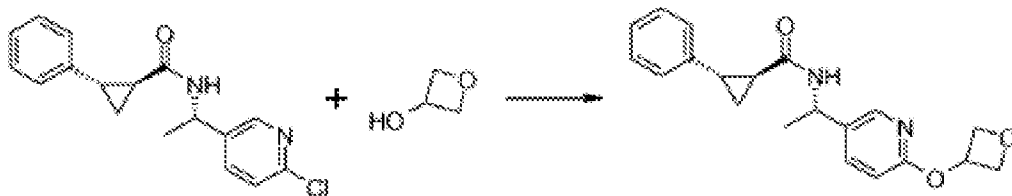
Se prepară similar **compusului 1**, utilizand **IM46** și (S)-1-(6-clor-piridin-3-il)-etilamina comercial disponibilă (Aurora building blocs, nr. A06.814.555 în catalog). Randamentul = 1,40 g (71%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) δ 8,68 (d, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,28 (m, 2H), 7,18 (m, 1 H), 7,11 (d, 2H), 4,99 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,37 (m, 4H), 1,20 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 301,2 și 303,1 (MH⁺), t_R = 0,67 min (metoda B).

Compusul 19: [(S)-1-[6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il]-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic

40



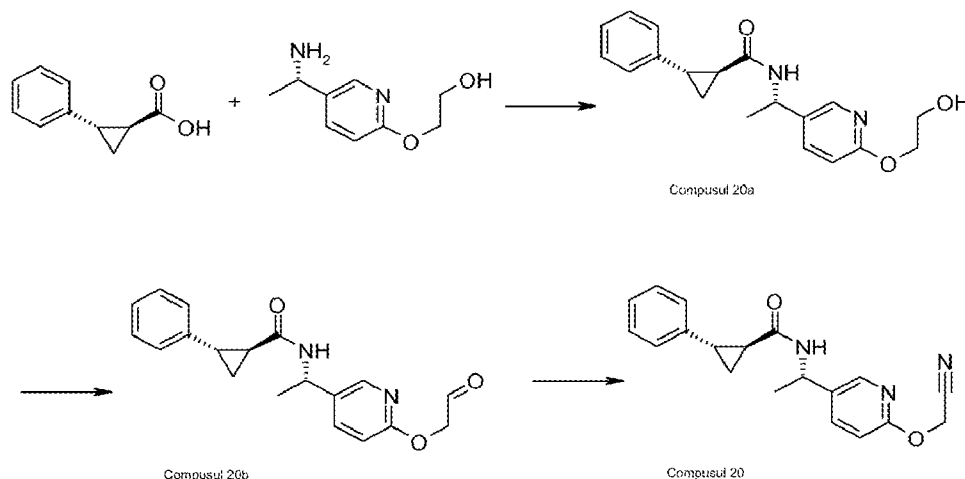
[(S)-1-(6-clor-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1 S, 2S)-2-fenil-ciclopropanecarboxilic (**Compusul 18**) (2,00 g, 6,65 mmol) se dizolvă în DMF (50 ml). Se adaugă oxetan-3-ol (4,00 g, 54 mmol) și carbonat de cesiu (16,2 g, 49,9 mmol) și amestecul se încălzește la 100°C peste noapte. Amestecul se toarnă într-o soluție salină saturată și se extrage cu EtOAc. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄) și se filtrează și se evaporă apoi până la uscat. Reziduul se transfer în coloană cu silicagel și se eluează cu un amestec de EtOAc/heptani 1: 1, se obține **Compusul 19** în formă de substanță solidă. Această substanță solidă se dizolvă într-un amestec de THF (10 ml), EtOAc (20 ml) și heptani (10 ml). Amestecul se concentrează în vid până la un volum de circa 15 ml și această soluție se răcește pe o baie cu un amestec de gheață/apă. Se formează un precipitat de culoare albă. Substanțele solide se colectează prin filtrare și se usucă în vid, se obține compusul din titlu în formă de substanță cristalină incoloră (0,097 g, randamentul: 4%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1 H), 7,10 (d, 2H), 6,87 (d, 1 H), 5,52 (m, 1 H), 4,95 (m, 1 H), 4,87 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 2,20 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,37 (m, 4H), 1,21 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 339,2 (MH⁺), t_R = 0,63 min (metoda B).

Temperatura de topire: 151-153°C.

Compusul 20: [(S)-1-(6-cianmetoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropanecarboxilic



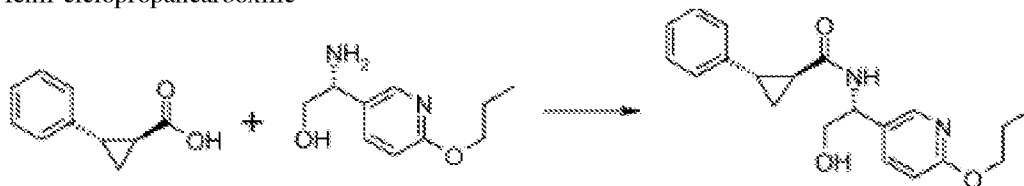
Compusul 20a se prepară similar **compusului 1**, utilizând **IM46** și **IM35** în prima etapă. Randamentul **compusului 20a** = 1,50 g (71%). Compusul este pur în TLC (eluant EtOAc, R_f=0,5). Această substanță (1,50 g, 4,36 mmol) se dizolvă într-un amestec de DMSO (50 ml) și THF (50 ml) și se adaugă 1-hidroxi-1,2-benzodioxol-3(1H)-on-1-oxid (1,34 g, 4,8 mmol) și amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se adaugă la un amestec de o soluție salină saturată și EtOAc și fazele se separă. Fazele organice se usucă deasupra MgSO₄ și se evaporă. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (eluant EtOAc). Randamentul **compusului 20b**=1,08 g (72%). Compusul este pur în TLC (eluant EtOAc, R_f = 0,7). Această substanță (1,05 g, 3,24 mmol) se dizolvă în THF (10 ml), și MeCN (50 ml) și în picături se adaugă la o soluție de 1-hidroxi-1,2-benzodioxol-3(1H)-on-1-oxid (1,36 g, 4,86 mmol) într-o soluție apoasă de amoniac (soluție 13 M, 25 ml) și THF (5 ml) și MeCN (5 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Fazele organice se usucă deasupra MgSO₄ și se evaporă. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (eluant

EtOAc în heptani 4:1), se obțin 177 mg produs impur. La această substanță se adaugă THF (10 ml) și EtOAc (10 ml) și heptani (10 ml). Amestecul se evaporă până la un volum de circa 10 ml, se elimină solventul și apoi se răcește pe o baie de gheață. Substanța solidă precipitată se colectează și se usucă în vid. Randamentul **Compusului 20** = 0,054 g (5%). Compusul este pur, conform LCMS și H-RMN. Temperatura de topire = 163-165°C.

LC-MS (m/z): 322,1 (MH⁺), t_R = 1,03 min (metoda A).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1 H), 7,11 (d, 2H), 6,95 (d, 1 H), 5,19 (s, 2H), 4,97 (m, 1 H), 2,21 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,38 (m, 4H), 1,021 (m, 1 H).

Compusul 21: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic

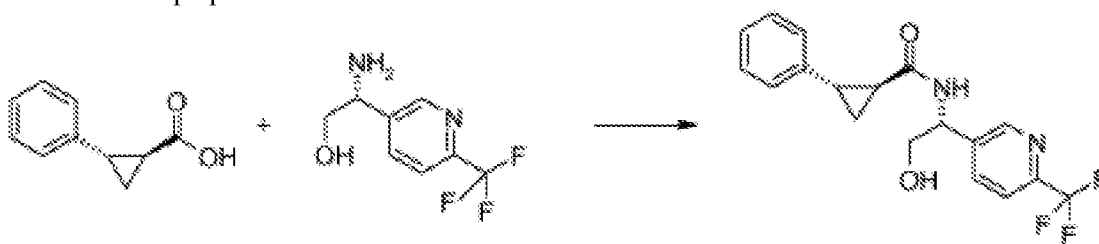


Trietilamina (0,384 ml, 2,75 mmol) se adaugă la un amestec de acid trans-2-fenil-1-ciclopropanocarboxilic, **IM46**, (223 mg, 1,38 mmol) și 0-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu (522 mg, 1,38 mmol, suspendat în DMF (2ml) într-o eprubetă mică. Această eprubetă se agită viguros timp de 30 de secunde și apoi lasă timp de 5 minute. Acest amestec se adaugă în picături la (R)-2-amino-2-(6-propoxi-piridin-3-il)-etanol, **IM36**, (270 mg, 1,4 mmol) dizolvat în DMF (3 ml). Peste 1 oră amestecul se toarnă într-un amestec de EtOAc (40 ml) și o soluție salină saturată (20 ml). Stratul organic se usucă deasupra MgSO₄ și se evaporă până la sec. Flash cromatografia (silice, 10-100% EtOAc în heptani) rezultă cu compusul din titlu în formă de o substanță solidă de culoare albă (0,134 g, 29%).

LC-MS (m/z) 341,0 (MH⁺), t_R = 1,52 min (metoda A).

¹H-RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,04 (br s, 1 H), 7,64 – 7,57 (m, 1 H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1 H), 7,10 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,96 – 4,90 (m, 1 H), 4,88 – 4,80 (m, 1 H), 4,16 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,61-3,49 (m, 2H), 2,23 -2,15 (m, 1 H), 2,04 – 1,95 (m, 1 H), 1,74 – 1,64 (m, 2H), 1,40-1,32 (m, 1 H), 1,23 – 1,13 (m, 1 H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Compusul 22: [(R)-2-hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic

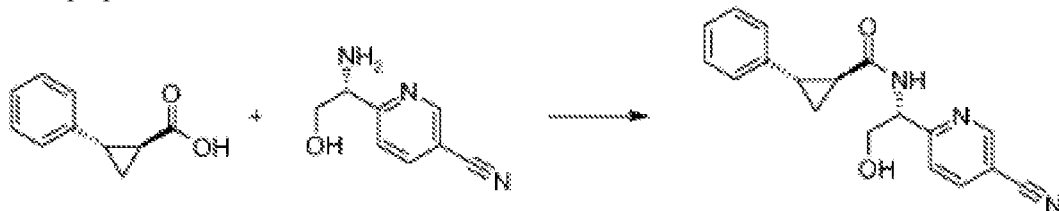


N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidclorhidrat (0,39 g, 2,03 mmol) și 1-hidroxibenzotriazol (0,366 g, 2,71 mmol) se adaugă la un amestec agitat de **IM46** (0,22 g, 1 0,36 mmol) și (R)-2-amino-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etanolclorhidrat comercial disponibil (Furnizor Netchem Inc, nr. 517882 în catalog) (0,494 g, 2,03 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (0,472 ml, 2,71 mmol) în THF (20 ml). Soluția se agită la temperatura camerei peste noapte. Se adaugă apă și amestecul se extrage cu EtOAc (3x80 ml). Fazele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se evaporă solventul în vid. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (EtOAc în heptani =10:01). Randamentul **Compusului 22** =475 mg (78%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,77 (d, 1 H), 8,74 (s, 1H), 8,00 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,27 (m, 2 h), 7,18 (m, 1 H), 7,13 (d, 2 h), 5,04 (m, 2 h), 3,64 (m, 2 h), 2,22 (m, 1 H), 2,07 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,23 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 351,1 (MH⁺), t_R = 1,51 min (metoda A).

Compusul 23: [(R)-1-(5-ciano-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenilciclopropanocarboxilic



5

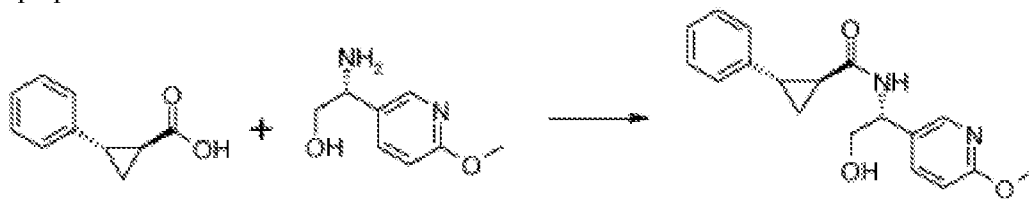
Se prepară similar **compusului 22**, utilizand **IM46** și 6-((R)-1-amino-2-hidroxi-etil)-nicotin-nitril comercial disponibil (Furnizor Netchem Inc, nr. 549885 in catalog). Randamentul **Compusului 23**= 230 mg (61%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 1H), 8,72 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,27 (m, 2 h), 7,18 (t, 1 H), 7,11 (d, 2h), 5,05-4,95 (m, 2 h), 3,70 (m, 2 h), 2,20 (m, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 1,36 (m, 1 H), 1,20 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 308,1 (MH⁺), t_R = 1,21 min (metoda A).

15

Compusul 24: [(R)-2-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenilciclopropanocarboxilic



20

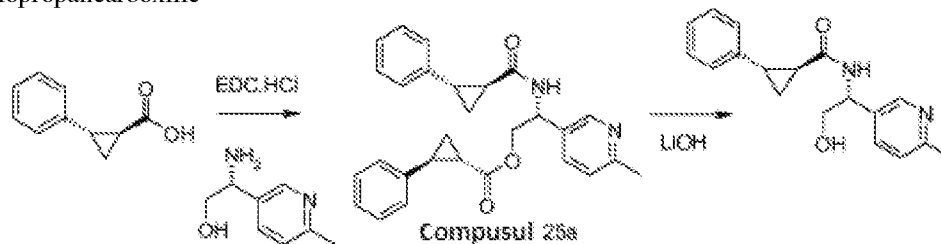
Se prepară similar **compusului 22**, utilizand **IM46** și (R)-2-amino-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etanol comercial disponibil (Furnizor Netchem Inc, nr. 517926 in catalog). Randamentul **Compusului 24** = 763 mg (22%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 1 H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (d, 1 H), 4,95 (m, 2H), 4,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,21 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,19 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 313,1 (MH⁺), t_R = 1 0.53 min (metoda A).

25

Compusul 25: [(R)-2-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenilciclopropanocarboxilic



30

N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidclorhidrat (0,316 g, 1,65 mmol) și 1-hidroxibenzotriazol (0,223 g, 1 0.65 mmol) se adaugă la un amestec agitat de **IM46** (0,18 g, 1 0,1 mmol) și (R)-2-amino-2-(6-metil-piridin-3-il)-etanoldihidro-clorură comercial disponibilă (Furnizor Netchem Inc, nr. 549945 în catalog) (0,128 g, 1,21 mmol) și N, N-diizopropiletilamină (0,575 ml, 3,30 mmol) în THF (10 ml). Soluția se agită la temperatura camerei peste noapte. Se adaugă apă și amestecul se extrage cu EtOAc. Faza organică se evaporă, se obțin 140 mg de **Compus 25a**.

35

LC-MS (m/z): 441,4 (MH⁺), t_R = 1,44 min (metoda A).

Compusul 25a se dizolvă în THF și se adaugă LiOH (1 M) și amestecul se agită timp de 30 min. Substanța solidă precipitată se izolează prin filtrare și se usucă in vid. Randamentul **Compusului 25** = 110 mg (34%).

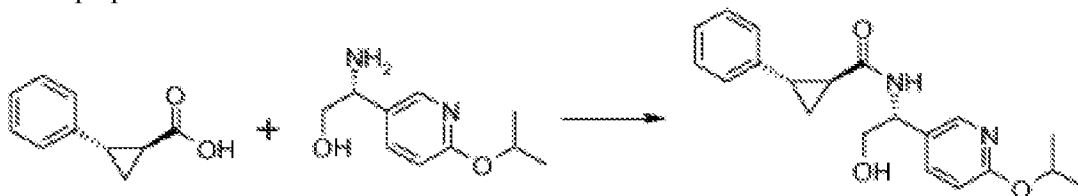
40

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 1 H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (d, 1 H), 4,95 (m, 2H), 4,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,21 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,19 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 297,3 (MH⁺), t_R = 0,78 min (metoda A).

5

Compusul 26: [(R)-2-hidroxi-1-(6-izopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic



10

Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM46** și **IM37**. Randamentul **Compusului 26** = 667 mg (77%).

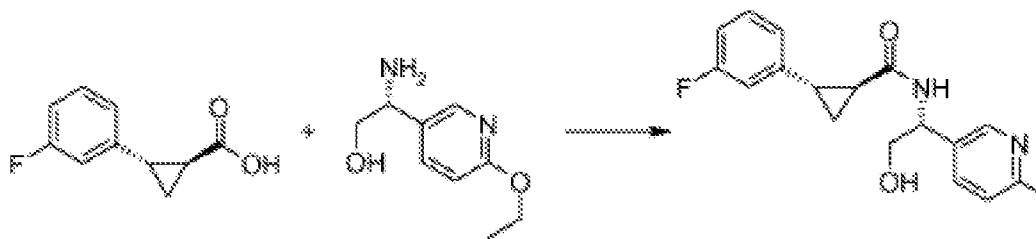
^1H -RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1 H), 7,10 (d, 2H), 6,67 (d, 1 H), 5,20 (m, 1 H), 4,92 (t, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 3,55 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 1 H), 1,35 (m, 1 H), 1,24 (d, 6H), 1,19 (m, 1 H).

15

LC-MS (m/z): 341 0.0 (MH⁺), t_R = 1,45 min (metoda A).

Compusul 27: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(3-fluorfenil)ciclopropanocarboxilic

20



Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM47** și **IM38**. Randamentul **Compusului 27** = 90 mg (19%).

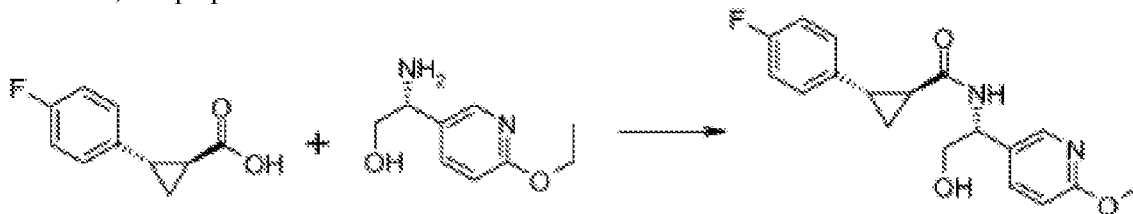
25

^1H -RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,97 (m, 3H), 6,73 (d, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 4,24 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,28 (t, 3H), 1,22 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 345,0 (MH⁺), t_R = 0,63 min (metoda B).

30

Compusul 28: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(4-fluor-fenil)ciclopropanocarboxilic



35

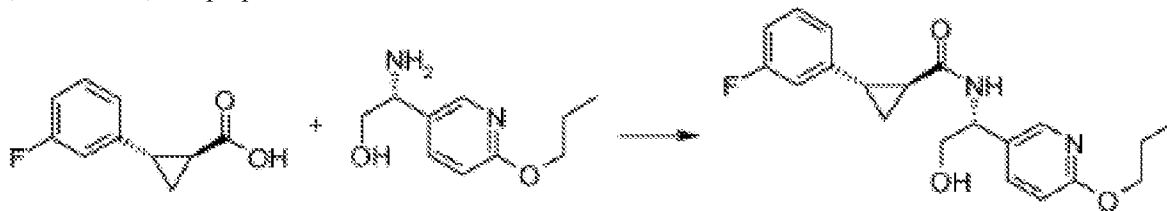
Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM48** și **IM38**. Randamentul **Compusului 28** = 93 mg în formă de o substanță solidă de culoare albă. (54%).

^1H -RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,18 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (d, 1 H), 4,93 (t, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 4,25 (dd, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,27 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 1,30 (m, 4H), 1,15 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 345,0 (MH⁺), t_R = 1 0.36 min (metoda A).

40

Compusul 29: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S) -2 - (3-fluor-fenil)ciclopropancarboxilic

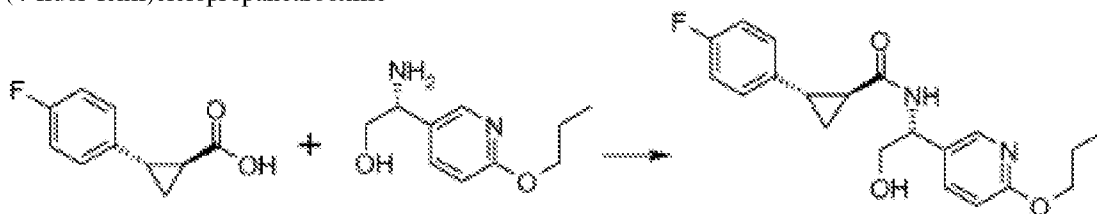


5 Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM47** și **IM36**. Randamentul = 150 mg (30%).

¹H-RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 6,95 (m, 3H), 6,74 (d, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 4,16 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,23 (m, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 1,68 (m, 2H), 1,37 (m, 1 H), 1,25 (m, 1 H), 0,93 (t, 3H).

10 LC-MS (m/z): 359,1 (MH⁺), t_R = 1,57 min (metoda A).

Compusul 30: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S) -2 - (4-fluor-fenil)ciclopropancarboxilic

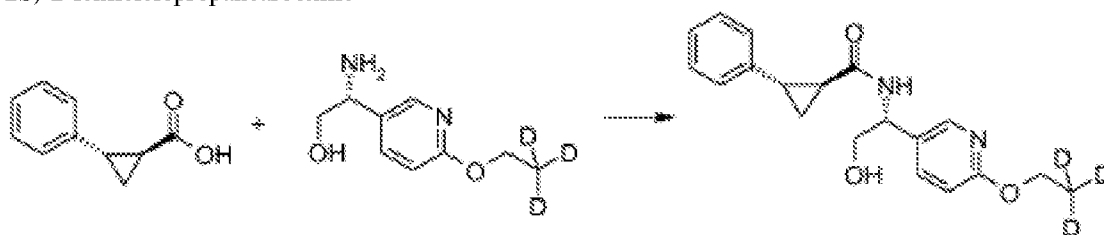


15 Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM48** și **IM36**. Randamentul= 176 mg (36%).

¹H-RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,14 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,74 (d, 1 H), 4,92 (t, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 4,15 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 1,70 (m, 2H), 1,34 (m, 1 H), 1,18 (m, 1 H), 0,92 (t, 3H).

20

Compusul 31: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenilciclopropancarboxilic

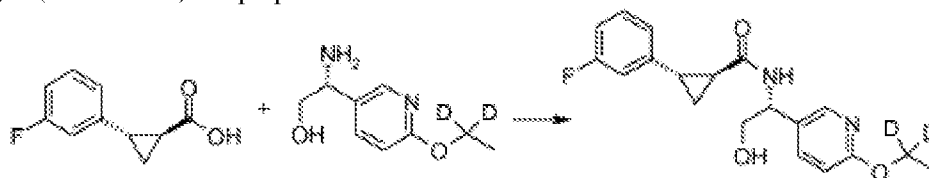


25 Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM46** și **IM40**. Randamentul= 785 mg (66%).

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,26 (m, 2H), 7,20 (m, 1 H), 7,08 (d, 2H), 6,71 (d, 1 H), 6,27 (m, 1 H), 5,05 (m, 1 H), 4,31 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,31 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 330,3 (MH⁺), t_R = 1,32 min (metoda A).

30 **Compusul 32:** [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il) -2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(3-fluor-fenil)ciclopropancarboxilic



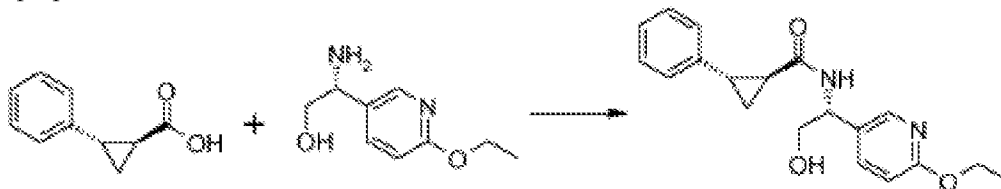
35 Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM47** și **IM41**. Randamentul = 104 mg (44%).

^1H -RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 6,97 (m, 3H), 6,72 (d, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,25 (m, 4H).

LC-MS (m/z): 347,2 (MH⁺), t_R = 0,64 min (metoda A).

5

Compusul 33: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



10

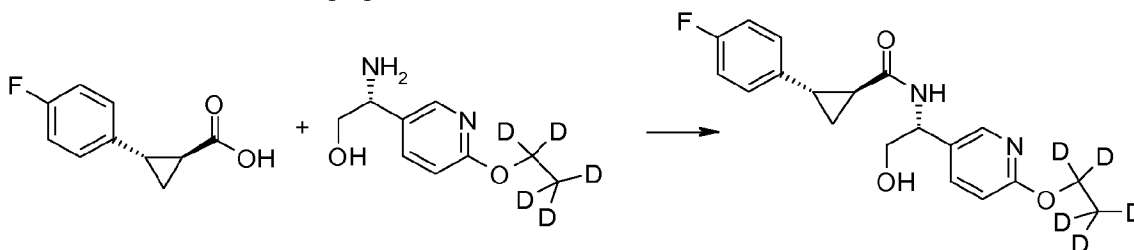
Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM46** și **IM38**. Randamentul = 90 mg (28%).

^1H -RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,26 (m, 2H), 7,16 (m, 1 H), 7,10 (d, 2H), 6,73 (d, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 4,87 (m, 1 H), 4,25 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,20 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 1,36 (m, 1 H), 1,28 (t, 3H), 1,20 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 327,4 (MH⁺), t_R = 0,57 min (metoda B).

15

Compusul 34: [(R)-1-(6-(1,1,2,2-d₅-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil)-amida acidului (1S, 2S)-2-(4-fluor-fenil)ciclopropancarboxilic



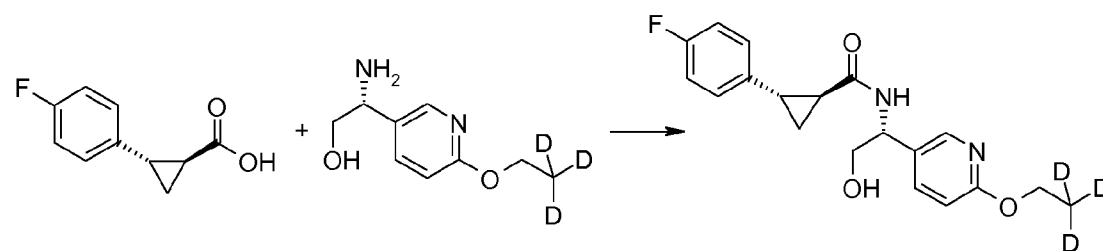
Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM48** și **IM39**. Randamentul = 130 mg (41%).

^1H -RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,14 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,73 (d, 1 H), 4,95 (br s, 1H), 4,84 (m, 1 H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,34 (m, 1 H), 1,18 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 350,2 (MH⁺), t_R = 1,41 min (metoda A).

25

Compusul 35: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃-etoxi-piridin-3-il) -2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(4-fluor-fenil)ciclopropancarboxilic



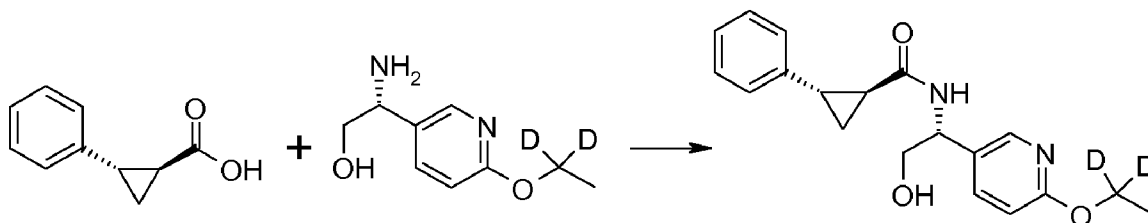
Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM48** și **IM40**. Randamentul = 144 mg (41%).

^1H MR (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,13 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,73 (d, 1 H), 4,97 (br s, 1H), 4,86 (m, 1 H), 4,24 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,23 (m, 1 H), 1,97 (m, 1H), 1,37 (m, 1 H), 1,20 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 347,9 (MH⁺), t_R = 1,39 min (metoda A).

35

Compusul 36: [(R)-1-(6-(1,1-d₂-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic

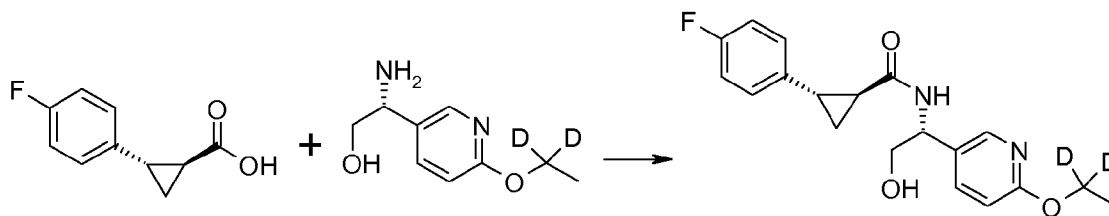


Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM46** și **IM41**. Randamentul = 148 mg (67%).

¹H-RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,50 (m, 2H), 7,15 (m, 1 H), 7,10 (d, 2H), 6,72 (d, 1 H), 4,94 (t, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 3,55 (m, 2H), 2,18 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 1,35 (m, 1 H), 1,27 (s, 3H), 1,20 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 329,2 (MH⁺), t_R = 0,61 min (metoda B).

Compusul 37: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il) -2 -hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(4-fluor-fenil)ciclopropancarboxilic

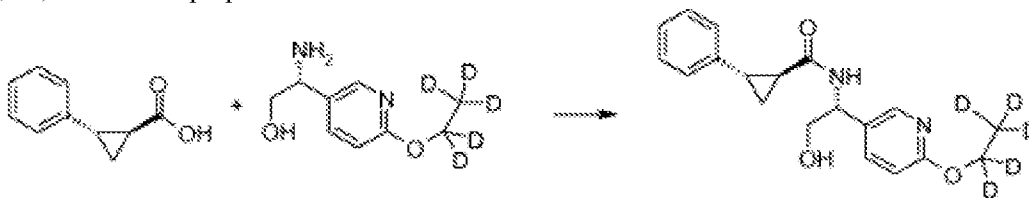


Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM48** și **IM41**. Randamentul = 123 mg (52%).

¹H-RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,14 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,73 (d, 1 H), 4,92 (t, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1 H), 1,096 (m, 1 H), 1,34 (m, 1 H), 1,28 (s, 3H), 1,18 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 347,2 (MH⁺), t_R = 1,41 min (metoda B).

Compusul 38: [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic

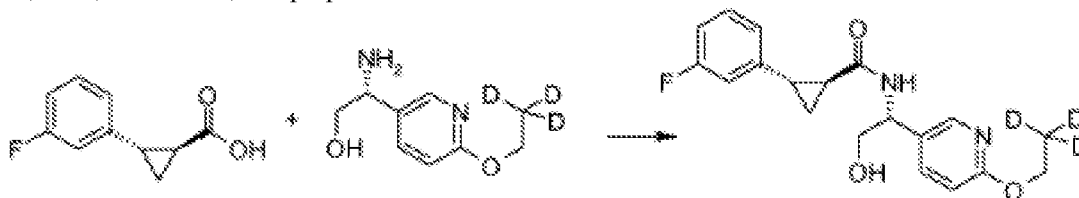


Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM46** și **IM39**. Randamentul = 98 mg (32%).

¹H-RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,26 (t, 2H), 7,16 (t, 1 H), 7,10 (d, 2H), 6,72 (d, 1 H), 4,93 (t, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 3,55 (m, 2H), 2,18 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,35 (m, 1 H), 1,20 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 332,2 (MH⁺), t_R = 0,61 min (metoda B).

Compusul 39: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etox-piridin-3-il) -2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(3-fluor-fenil)ciclopropancarboxilic

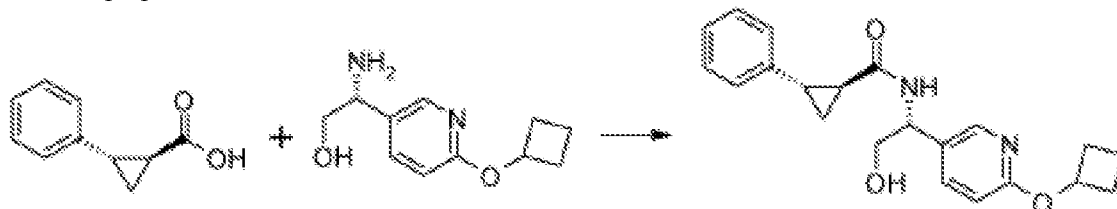


Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM47** și **IM40**. Randamentul = 101 mg (29%).

^1H -RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,0 - 6,95 (m, 3H), 6,72 (d, 1 H), 4,93 (t, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 4,22 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,23 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,27 (m, 1 H).

LC-MS (m/z) 348,0 (MH⁺), t_R = 1,43 min (metoda A).

Compusul 40: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenilciclopropancarboxilic

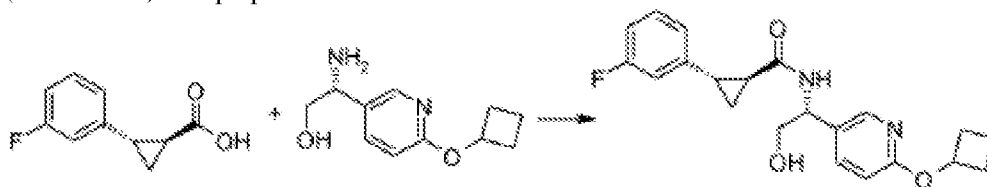


Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM46** și **IM44**. Randamentul = 53 mg (30%).

^1H -RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (m, 1 H), 7,10 (m, 2H), 6,71 (d, 1 H), 5,09 (m, 1 H), 4,90 (t, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 3,55 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,20 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 353,1 (MH⁺), t_R = 0,70 min (metoda B).

Compusul 41: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(3-fluor-fenil)-ciclopropancarboxilic

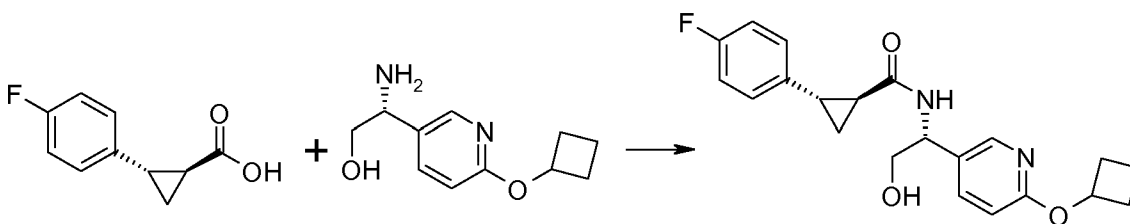


Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM47** și **IM44**. Randamentul = 38 mg (20%).

^1H -RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,61 (d, 1H), 7,27 (m, 1 H), 6,95 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,95 (br, s, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,27 (m, 1H).

LC-MS (m/z): 371,1 (MH⁺), t_R = 0,71 min (metoda B).

Compusul 42: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-(4-fluor-fenil)ciclopropancarboxilic

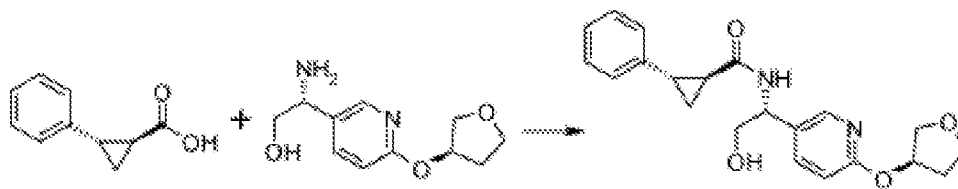


Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM48** și **IM44**. Randamentul = 84 mg (45%) .

^1H -RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,14 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,17 (m, 1H).

LC-MS (m/z): 371,1 (MH⁺), t_R = 0,71 min (metoda B).

Compusul 43: ((R)-2-hidroxi-1- {6 -[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-piridin-3- il}-etil)-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



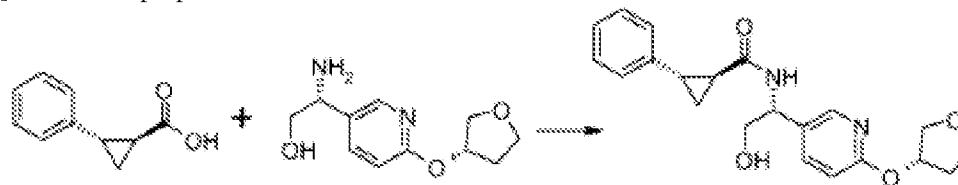
Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM46** și **IM43**. Randamentul = 1 0.34 g, (60%) în formă de o substanță solidă de culoare albă.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (s, 1 H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,18 – 7,25 (m, 3 H), 7,04 – 7,06 (m, 2 H), 6,68 – 6,71 (m, 1 H), 6,36 – 6,39 (m, 1 H), 5,50 – 5,53 (m, 1 H), 5,04 – 5,05 (m, 1 H), 3,88 – 4,01 (m, 6H), 2,48-2,50 (m, 1 H), 2,21 -2,26 (m, 1 H), 2,11 -2,13 (m, 1 H), 1,62 -1,71 (m, 2 H), 1,27-1,31 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 369,2 (MH⁺), $t_R = 2,04$ min (metoda WXE-AB01).

$[\alpha]_D^{20} = 178,6$ ($C = 0,2$, CHCl_3)

Compusul 44: (1S, 2S)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-[6- [(3S)-tetrahidrofuran-3-il] oxi-3-piridil] etil]-2-fenilciclopropanecarboxamidă



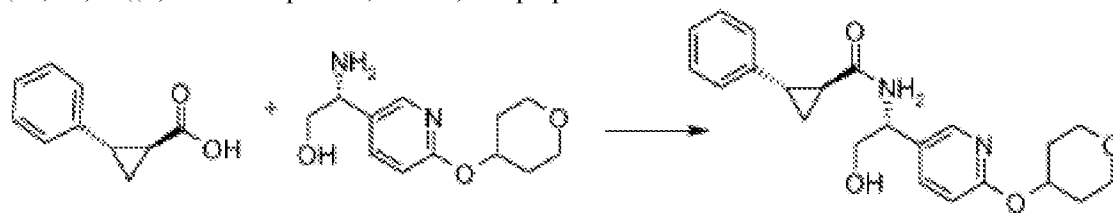
Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM46** și **IM42**. Randamentul = 2,10 g (50%) în formă de substanță solidă de culoare albă.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (m, 1 H), 7,52-7,55 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,25 - 7,27 (m, 1 H), 7,20 – 7,21 (m, 1 H), 7,17 – 7,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 6,70 – 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,34 -6,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,50 – 5,53 (m, 1 H), 5,04 – 5,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 3,94 – 4,03 (m, 2H), 3,85 -3,91 (m, 4H), 2,48-2,50 (m, 1 H), 2,21 -2,26 (m, 1 H), 2,11 -2,13 (m, 1 H), 1,62 – 1,71 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 369,2 (MH⁺), $t_R = 2,03$ min (metoda WXE-AB01).

$[\alpha]_D^{20} = 160,9$ ($C = 0,21$, CHCl_3).

Compusul 45: {R)-2-hidroxi-1-[6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-((Z)-1-metilen-penta-2,4-dienil)ciclopropanecarboxilic

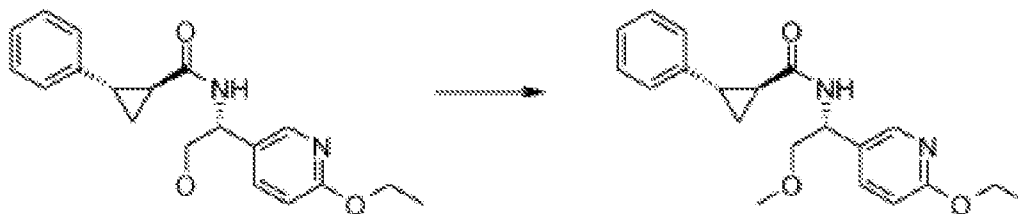


Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM46** și **IM45**. Randamentul = 2,5 g (44%) în formă de substanță solidă de culoare albă.

$^1\text{H RMN}$ ((400 MHz, CDCl_3): δ 58,09 (s, 1H), 7,52-7,55 (m, 1 H), 7,27-7,28 (m, 1 H), 7,25-7,26 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,06 – 7,08 (t, $J = 4,2$ Hz, 2 H), 6,70 – 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,34 -6,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,18 – 5,21 (m, 1 H), 5,04 – 5,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 3,62 – 3,99 (m, 4H), 3,56 -3,62 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 1 H), 2,01 -2,06 (m, 2 H), 1,74 – 1,80 (m, 2H), 1,62-1,70 (m, 2 H), 0,27 – 1,30 1 (m, 1 H).

$[\alpha]_D^{20} = 144,3$ ($c = 0,204$ g/100ml, CHCl_3).

Compusul 46: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metoxifenil-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenilciclopropanecarboxilic

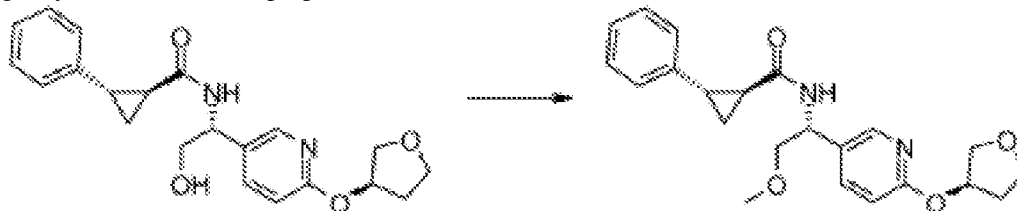


NaH (o suspensie de 60% în ulei mineral) (2,06 g, 51,5 mmol) se suspendă în DMF și vasul de reacție se răcește pe o baie de gheață. La suspensia de hidru de sodiu în picături se adaugă [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropanecarboxilic (**Compusul 33**) (15 g, 46 mmol) dizolvată în DMF (50 ml) la temperatură de 5-8°C timp de 20 minute. Soluția se agită timp de 30 minute. Se adaugă în picături Iodură de metil (3,30 ml, 53,0 mmol) dizolvat în DMF (25 ml) la temperatură de 5-12°C timp de 10 minute și amestecul se agită la temperatură de 7-8°C timp de 30 minute. Amestecul se adaugă la o soluție salină saturată și se extrage cu EtOAc. Stratul organic se spală cu o cantitate suplimentară de soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se evaporă solventul. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (eluant EtOAc în heptani 4:1). Frațiile care conțin produsul se colectează și solventul se elimină în vid. Reziduul se dizolvă repetat în THF (50 ml), EtOAc (100 ml) și heptani (25 ml). Amestecul se concentrează până la un volum de 40 ml, se lasă și se răcește pe gheață. Se sedimentează o substanță solidă de culoare albă, care se colectează prin filtrare. Randamentul: 6,75 g (43%) de **Compusul 46**.

LC-MS (m/z): 341,2 (MH⁺), t_R = 0,64 min (metoda B).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, 1 H), 8,08 (br s, 1H), 7,63 (d, 1 H), 7,27 (m, 2 h), 7,17 (m, 1 H), 7,10 (d, 2 h), 6,74 (d, 1 H), 5,05 (m, 1 H), 4,26 (m, 2 h), 3,55-3,46 (m, 2 h), 3,26 (s, 3H), 2,20 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,29 (t, 3H), 1,20 (m, 1 H).

Compusul 47: (1S, 2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il] oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropanecarboxamidă



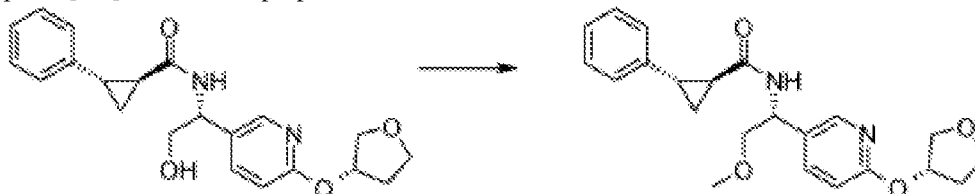
Se prepară similar **Compusului 46**, utilizand **Compusul 43** (0,90 g). Randamentul = 490 mg (53%) în formă de substanță solidă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 58,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54-7,57 (m, 1 H), 7,25 – 7,28 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 1 H), 7,05 – 7,07 (m, 2 H), 6,68 – 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 – 6,39 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,51 -5,54 (m, 1 H), 5,10 – 5,12 (m, 1 H), 3,87 – 4,04 (m, 4H), 3,66-3,69 (m, 1 H), 3,60 – 3,63 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,45 – 2,46 (m, 1 H), 2,21 -2,26 (m, 1 H), 0,60 – 1,68 (m, 2 H), 1,25 – 1,28 (m, 1 H).

LC-MS: t_R = 0,53 min (metoda B), m/z = 383,2 [M + H]⁺.

[α]_D²⁰ = 188,2 (C = 0,176, CHCl₃).

Compusul 48: (1S, 2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il] oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropanecarboxamidă



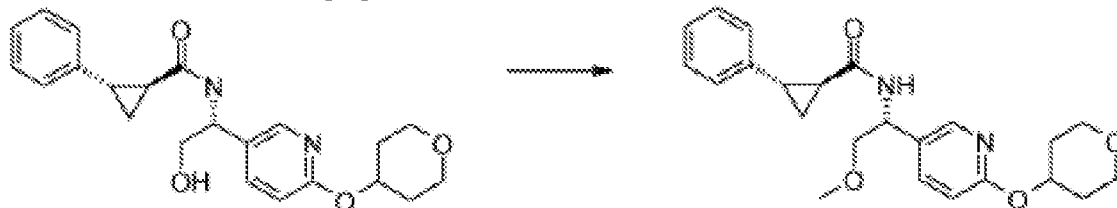
Se prepară similar **Compusului 46**, utilizand **Compusul 44** (841 g). Randamentul = 645 mg (44%) în formă de substanță solidă.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 58,10 – 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,54-7,57 (m, 1 H), 7,25 – 7,28 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 1 H), 7,05 – 7,07 (m, 2 H), 6,68 – 6,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,37 – 6,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,51 – 5,54 (m, 1 H), 5,10 – 5,12 (m, 1 H), 3,87 – 4,04 (m, 4H), 3,66-3,69 (m, 1 H), 3,60 -3,63 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,45 – 2,46 (m, 1 H), 2,21 -2,26 (m, 1 H), 0,60 – 1,68 (m, 2H), 1,25 -1,28 (m, 1 H).

LC-MS: $t_R = 0,62$ min (metoda B), $m/z = 383,2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

$[\alpha]_D^{20} = 162,5$ ($C = 0,225$, CHCl_3).

Compusul 49: {(R)-2-metoxi-1-[6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic



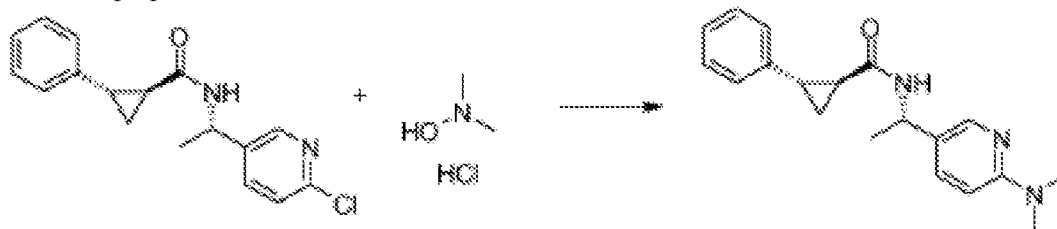
Se prepară similar **Compusului 46**, utilizand **Compusul 45**. Randamentul = 343 mg (20%) în formă de o substanță solidă.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 58,10 – 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,54-7,57 (m, 1 H), 7,25 – 7,29 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 1 H), 7,05 – 7,07 (m, 2 H), 6,66 – 6,68 (t, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 6,38 – 6,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,20 – 5,21 (m, 1 H), 5,10 – 5,12 (m, 1 H), 3,94 – 3,99 (m, 2 H), 3,57 – 3,69 (m, 4H), 3,37 (s, 3 H), 2,42 – 2,49 (m, 1 H), 2,02 – 2,08 (m, 2H), 1,61 -1,79 (m, 4H), 1,25-1,28 (m, 1 H).

$[\alpha]_D^{20} = 159,3$ ($C = 0,198$ g/100ml, CHCl_3).

LC-MS (m/z): 383,15 (MH⁺), $t_R = 0,54$ min (metoda B).

Compusul 50: {(S)-1-[6-(oxetan-3-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic



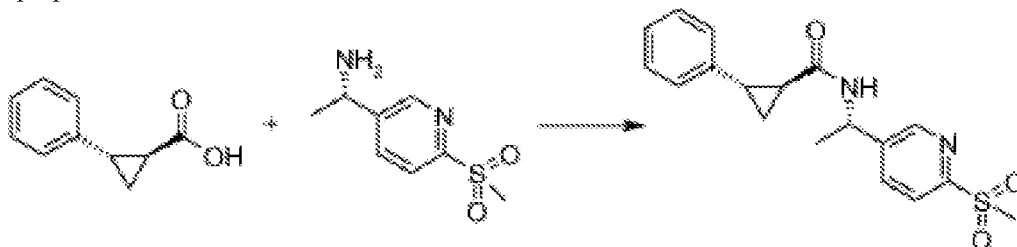
[(S)-1-(6-clor-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1 S, 2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic (**Compusul 18**) (2,00 g, 6,65 mmol) se dizolvă în DMF (40 ml). Se adaugă N,N-dimetilhidroxilaminhidroclorură (5,00 g, 51,2 mmol) și carbonat de cesiu (25 g, 76,7 mmol) și amestecul se încălzește la temperatură de 95°C timp de 3 zile. Amestecul se toarnă într-o soluție salină saturată și se extrage cu EtOAc. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă (MgSO_4), se filtrează și se evaporă la sec. Reziduul se transfer în coloană de silicagel și se eluează cu EtOAc, se obține **Compusul 50** în formă de substanță solidă. Această substanță solidă se dizolvă într-un amestec de THF (10 ml), EtOAc (10 ml) și heptani (10 ml). Amestecul se concentrează până la un volum de circa 10 ml și această soluție se răcește pe o baie cu un amestec de gheață/apă. Se formează un precipitat de culoare albă. Substanțele solide se colectează prin filtrare și se usucă in vid, se obține compusul din titlu în formă de substanță solidă de culoare albă (0,044 g, 2%).

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,43 (d, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (m, 1 H), 7,10 (d, 2H), 6,61 (d, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 3,98 (m, 6H), 2,19 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,35 (m, 4H), 1,21 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 310,2 (MH⁺), $t_R = 0,46$ min (metoda B).

Temperatura de topire: 171 -181 C.

Compusul 51: [(S)-1-(6-etansulfonil-piridin-3-il)-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic

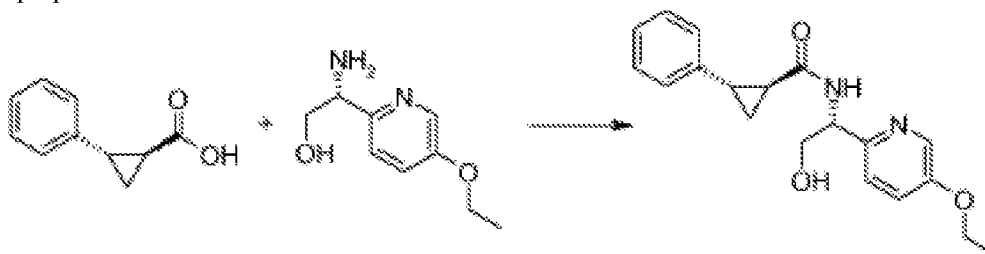


Se prepară similar **Compusului 1**, utilizand **IM46** și (S)-1-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-etilamina (preparată din 1 - (6-metansulfonil-piridin-3-il)-etanonă similar **IM24**, care se prepară din 5-brom-2-metansulfonil-piridină comercial disponibilă, nr. CAS 98626-95-0 in catalog). Randamentul **IM46** = 1,54 g (68%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,80 (d, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,02 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,20 (s, 1 H), 7,12 (d, 2H), 5,08 (m, 1 H), 3,27 (s, 3H), 2,20 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,42 (d, 3H), 1,37 (m, 1 H), 1,22 (m, 1 H).

LC-MS (m/z): 345,1 (MH⁺), t_R = 1,21 min (metoda A).

Compusul 52: [(R)-1-(5-etoxi-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-amida acidului (1S, 2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic



Se prepară similar **Compusului 21**, folosind **IM46** și (R)-2-amino-2-(5-etoxi-piridin-2-il)-etanol (preparat din 2-Brom-5-etoxi-piridină comercial disponibilă; CAS 42834-0-5, similar **IM36**). **Compusul 52** se purifică ulterior prin SFC (Coloană: Chiralpack OJ 250x30 mm, fază mobilă: CO₂/MeOH+NH₄OH = 55/45 supercritic cu o viteză de introducere 50 ml/min, temperatura coloanei: 38°C, presiunea în duză: 100 bar, temperatură duzei = 60°C, temperatura vaporizatorului=20°C, temperatură multicircularului = 25°C, detector: 220 nm). Randamentul = 163 mg.

¹H RMN (400 MHz CDCl₃, TMS): δ 8,15 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,08 – 7,31 (m, 6H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,11 - 5,15 (m, 1 H), 4,00 – 4,08 (m, 3 H), 3,87 – 3,90 (m, 1 H), 2,47 – 2,52 (m, 1 H), 1,63 – 1,76 (m, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27-1,31 (m, 1 H);

[α]_D²⁰ = 182,0° (C = 0,234 g/100ml, EtOH)

Analize in vitro

α₇ receptorul nicotinic al acetilcolinei reprezintă un canal de ioni permeabil pentru calciu, a cărui activitate poate fi măsurată prin supraexprimarea în celule de mamifere sau în oocite. Aceste două teste individuale sunt descrise în exemplul 2 și 3, respectiv.

Exemplul 2: Analiza α₇-NNR in flux

α₇ receptorul nicotinic al acetilcolinei reprezintă un canal de ioni permeabil pentru calciu, a cărui activitate poate fi măsurată prin supraexprimarea în celule de mamifere sau în oocite. În această variantă a testului, α₇-receptorul uman se exprima stabil în linia celulară GH4C1 de șobolan. Testul s-a utilizat pentru a identifica modulatorii alosterici pozitivi (Pam) ai α₇-receptorului. Activarea canalului a fost măsurată prin încărcarea celulelor sensibile la calciu cu colorant fluorescent Calcium-4 (set pentru testare de la firma Molecular Devices), și apoi în timp real se determina modificarea fluorescenței după tratare cu compuși testați.

Linia de celule ChanClone GH4C1-nAChR- $\alpha 7$ (de la firma Genionics) se cultiva, reieșind din soluția inițială congelată, în planșete cu 384 de alveole pe medii de cultură cu 2-3 zile anterior testării, pentru a forma un strat confluent de circa 80% din stratul în ziua testării.

- 5 Cultivarea celulelor și sarcina cu colorant
Cultura de celule s-a împărțit pe planșete cu dimensiunea "22,5cm x 22,5cm" în cantitate de aproximativ 100×10^3 celule/cm². Peste patru zile de incubare într-un incubator umidificat la temperatura de 37°C și în prezența 5% CO₂, acestea "creșteau" până la confluență de 80-90% din strat și celulele se colectau.
- 10 Medii de cultură:
500 ml DMEM/F12 (Gibco 31331)
50 ml FBS (Gibco 10091 -155, lot 453269FD)
5 ml piruvat de sodiu (Gibco 11360)
5 ml penicilină/streptomicină (Gibco 15140)
15 0,1 mg/ml G-418 (Gibco 11811-064)
Două sau trei zile înainte de experiment, celulele se cultivau pe planșete cu 384 alveole din Greiner bio-one (781946, CELLCOAN, Poly-D-lizină, negru, transparent).
- 20 Mediul se vărsa și placa se spăla cu PBS și se lăsa să se usuce. Se adăugau 5 ml de tripsină, celulele se spălau și erau incubate (la temperatura camerei) timp de aproximativ 10 secunde. Rapid se introducea tripsină și celulele erau incubate pentru 2 minute la temperatură de 37°C (in cazul in care celulele deja nu se stratificau). Celulele se resuspendau in 10 ml mediu de cultură și erau transferate în eprubete cu un volum de 50 ml.
Suspensia de celule se număra (NucleoCounter, numărul total de celule) din primele planșete pentru a estima numărul total de celule din întregul lot.
- 25 Celulele se inoculau pe planșete cu 384 alveole în cantitate de 30μl/alveolă (30000 celule/alveolă), suspensia de celule fiind agitată sau într-un alt mod se preveneau celulele de precipitare.
Planșetele se incubau la temperatura camerei timp de 30-45 minute.
Planșetele se plasau în incubator timp de două zile (37°C și 5% CO₂).
- 30 Sarcina celulelor
Tamponul de sarcină reprezenta 5% v/v set de Calciu-4 și 2,5 mM probenecid în tampon de testare:
190 ml tampon de testare
35 10 ml soluție din set
2 ml de 250 mM Probenecid
Acest volum era suficient pentru 3 x 8 placi de celule.
Mediile de cultură se elimină din plăcile de celule și în fiecare alveolă sa adăugau 20 μl de tampon pentru sarcină. Plăcile de celule se plasau în tăvi și se incubau pentru 90 minute în incubator (37°C). Apoi plăcile erau incubate pentru 30 minute la temperatura camerei, însă protejate de lumină.
Acum plăcile de celule erau trecute rapid printr-un sistem de screening al unui preparat medicamentos (FDSS).
- 45 Tamponul pentru analiză reprezenta HBSS cu 20 mM HEPES, pH 7,4 și 3 mM CaCl₂.
Analiza Ca cu utilizarea FDSS
200 μl de soluție 10 mM în DMSO se diluează în 50 μl de tampon pentru test. Concentrațiile finale ale testelor pe plăcile cu celule constituiau 20-10-5-2,5-1,25-0,625-0,312-0,156-0,078-0,039 μM. Tampon pentru analiză și 3 μM PNU-120596 s-au utilizat pentru control.
- 50 Agonistul acetilcolină se adăuga într-o concentrație finală de 20 μM (circa EC100).
În FDSS7000 se realiza măsurarea Ex480-Em540 la intervale de o secundă. Linia de bază consta din 5 cadre până la aditia compuşilor testați, și peste 95 de cadre – până la aditia acetilcolinei. Măsurarea era stopată de 30 cadre după aditia a doua.
- 55 Datele neprelucrate pentru fiecare alveolă au fost colectate în formă de "calculare maximă a fluorescenței" în intervalul 100-131 secunde și ca "calculare medie a fluorescenței" în intervalul 96-100 secunde. Modularea alosterică pozitivă în a doua adiție conducea la amplificarea răspunsului agonist cu compusul de testat, comparativ numai cu agonistul solitar.

Rezultatele au fost calculate ca % modulării compusului de testat în comparație cu PNU-120596 de referință, considerat ca 100%. În baza acestor date au fost construite curbele EC_{50} , obținând EC_{50} , bariera potențială și stimularea maximă.

Compușii, conform prezentei invenții, s-au dovedit a fi Pam ai $\alpha 7$ -receptorului. Compușii, conform prezentei invenții, caracterizați prin testul în flux, în general, au semnificații pentru EC_{50} valori sub 20.000 nM sau mai puțin, cum ar fi sub 10.000 nM. Numeroși compuși, de regulă, au valori EC_{50} sub 5000 nM. În Tabelul 1 sunt prezentate valorile EC_{50} pentru compușii tipici, conform prezentei invenții.

Tabelul 1

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

Exemplul 3: Testul $\alpha 7$ -NNR-ovocitar

Expresia nACh $\alpha 7$ -receptorilor în oocitele *Xenopus*.

Oocitele au fost îndepărtate chirurgical de femelă matură *Xenopus laevis*, anesteziată cu 0,4% MS-222 pentru 10-15 min. Oocitele au fost apoi digerate la temperatura camerei timp de 2-3 ore cu 0,5 mg/ml de collagenază (tip IA, Sigma-Aldrich) în tampon OR2 (82,5 mM NaCl, 2,0 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$ și 5,0 mM HEPES, pH 7,6). Oocitele, evitând stratului folicular, erau selectate și incubate pentru 24 de ore în tampon salin modificat Barth (88 mM NaCl, 1 mM KCl, 15 mM HEPES, 2,4 mM $NaHCO_3$, 0,41 mM $CaCl_2$, 0,82 mM $MgSO_4$, 0,3 mM $Ca(NO_3)_2$) suplimentat cu 2 mM piruvat de sodiu, 0,1 U/l penicilină și 0,1 $\mu g/l$ streptomycină. Oocitele în etapa IV erau identificate și injectate cu 4,2-48 μl de apă care nu conține nucleaze, conținând 0,1 -1.2 μg de cRNA, care codifică nACh $\alpha 7$ -receptorii umani sau 3,0-32 ng de cRNA, care codifică nACh $\alpha 7$ -receptorii de șobolan și apoi incubate la temperatură de 18°C timp de 1-10 zile, dacă acestea se folosesc pentru înregistrări electrofiziologice.

Înregistrări electrofiziologice ale nACh $\alpha 7$ -receptorilor, exprimați în oocite.

Oocitele s-au folosit pentru înregistrări electrofiziologice peste 1-10 zile după injectare. Oocitele erau plasate în 1 ml de electrolit și perfuzate cu tampon Ringer (115 mM NaCl, 2,5 mM KCl, 10 mM HEPES, 1,8 mM $CaCl_2$, 0,1 mM $MgCl_2$, pH 7,5). Celulele străpunse cu agar conectat la electrozi de 0.2-1 $\mu\Omega$, care conțin 3 M KCl și o tensiune fixată la -90 mV cu un amplificator de GeneClamp 500B. Testările s-au realizat la temperatura camerei. Oocitele au fost perfuzate continuu cu tampon Ringer și medicamentele erau introduse în perfuzat. ACh (30 μM), aplicată timp de 30 secunde, s-a utilizat ca agonist standard pentru activarea nACh $\alpha 7$ -receptorilor. În dispozitivul standard pentru screening compusul nou testat (10 μM sau 30 μM) se folosea timp de 1 min de pre-aplicare pentru a permite evaluarea activității de agonist, urmată de 30 sec de co-aplicare cu ACh (30 μM), pentru a permite

evaluarea activității PAM. Răspunsul cu privire la aplicarea concomitentă a fost comparat cu răspunsul de agonist, obținut cu monoterapie ACh. Se calculau efectele induse de medicamente, ca răspuns maximal, cât și răspunsul la o sarcină completă (AUC) obținând, astfel, efectul activității PAM, induse de preparatul medicamentos, în formă de modulare multiplicată a răspunsului de control.

5

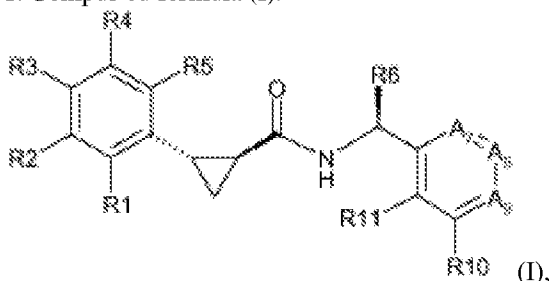
Pentru investigații mai detaliate, pot fi construite curbele doză-răspuns pentru evaluarea multiplicării maxime a modulării și a valorilor EC_{50} , atât pentru răspunsul maximal, cât și pentru răspunsurile AUC.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 2009043784 A1 2009.04.09
2. WO 2010137351 A1 2010.12.02

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I):



în care R1, R2, R3, R4 și R5 reprezintă H;

R6 reprezintă metoximetil;

A7 reprezintă C-R7, A8 reprezintă N și A9 este C-R9;

R7, R9, R10 și R11 sunt selectați, independent unul de celălalt, din H, C_{1-6} alchil, C_{2-6} alchenil, C_{2-6} alchinil, C_{1-6} alcoxi, OR12;

în care R12 reprezintă un fragment monociclic saturat având 4...6 atomi în ciclu, în care unul dintre acești atomi ai ciclului reprezintă O și ceilalți reprezintă C;

și săruri farmaceutic acceptabile ale acestora;

2. Compus, conform revendicării 1, în care R7, R10 și R11 reprezintă H.

3. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-2, în care R9 reprezintă C_{1-4} alcoxi.

4. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-2, în care R9 reprezintă OR12, în care R12 reprezintă un fragment monociclic saturat având 4...6 atomi în ciclu, în care unul dintre acești atomi ai ciclului reprezintă O și ceilalți reprezintă C.

5. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-4, având un exces diastereomeric de cel puțin 80%, cum ar fi cel puțin 85%, cum ar fi cel puțin 90%, precum și cel puțin 95%.

6. Compus, conform revendicării 1, selectat din:

46 [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-etil]-amida acidului (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic;

47 (1S,2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropanocarboxamidă;

48 (1S,2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropanocarboxamidă;

49 {(R)-2-metoxi-1-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida acidului (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxilic;

și săruri farmaceutic acceptabile ale oricărui din acești compuși.

7. Compus, conform revendicării 1, care reprezintă
46 [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-etil]-amida acidului (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxilic;

și săruri farmaceutic acceptabile ale acestuia.

8. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-7, pentru utilizare în tratamentul unei boli sau tulburări selectate din: psihoză, schizofrenie, tulburări cognitive, tulburări cognitive asociate cu schizofrenia; tulburări de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD); tulburări din spectrul autismului, boala Alzheimer (AD); tulburări cognitive ușoare (MCI); tulburări de memorie asociate cu vârsta (AAMI), demența senilă, demența în SIDA, boala Pick, demență asociată cu corpi Lewy, demența asociată cu sindromul Down, boala Huntington, boala Parkinson (PD); tulburări obsesiv-compulsive (TOC); leziuni cerebrale traumatiche, epilepsie, stres posttraumatic, sindromul Wernicke-Korsakoff (WKS); amnezie posttraumatică, deficit cognitiv asociate cu depresia, diabetul zaharat, controlul masei corporale, tulburări inflamatorii, angiogeneză redusă; scleroză amiotrofică laterală și durere.

9. Compoziție farmaceutică care conține un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-7, și unul sau mai mulți purtători sau excipienți farmaceutic acceptabili.