



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126247** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)**C07D 471/04** (2006.01)

A61P 25/00

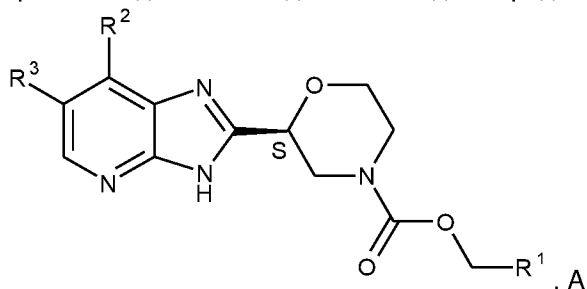
A61P 25/24 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)**A61K 31/5377** (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2020 03988	(72) Винахідник(и):	Джованніні Рікардо (DE), Чечі Анджело (DE), Даманн Георг (DE), Дорнер-Сіоссек Корнеліа (DE), Кусмауль Лотар (DE), Пфау Роланд (DE), Віденмайер Дітер (DE)
(22) Дата подання заявки:	06.12.2018	(73) Володілець (володільці):	БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	08.09.2022	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	17206152.5	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2002/055519 A (THOMPSON WAYNE I [US], et al.), 09.05.2002 WO 2016/029146 A1 (UNIV WASHINGTON [US]), 25.02.2016
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.12.2017		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.08.2020, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	07.09.2022, Бюл.№ 36		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2018/083728, 06.12.2018		

(54) ПОХІДНІ ІМІДАЗОПІРИДИНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**(57) Реферат:**

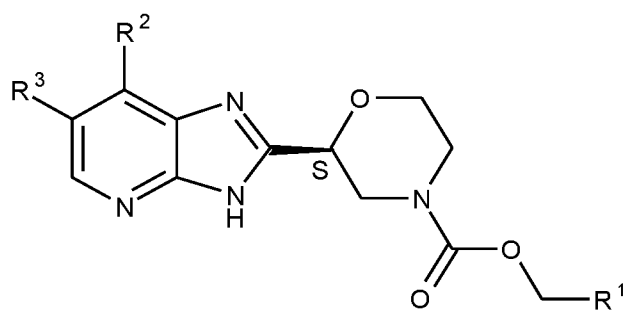
Цей винахід належить до нових імідазопіридинів загальної формули А



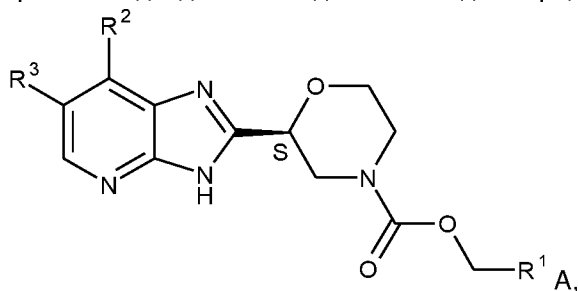
до способів їх отримання, до фармацевтичних композицій, що їх містять, та до їх застосування в терапії, зокрема, при лікуванні або профілактиці станів, пов'язаних із властивостями

UA 126247 C2

негативної алостеричної модуляції NR2B.



Цей винахід відноситься до нових імідазопіридинів загальної формули А



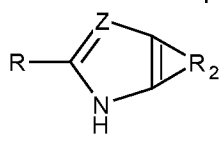
до способів їх отримання, до фармацевтичних композицій, що містять їх, та до їх застосування в терапії, зокрема, при лікуванні або профілактиці станів, які пов'язані з властивостями негативної алостеричної модуляції NR2B.

Сполуки згідно з винаходом відповідно до загальної формули А демонструють властивості негативної алостеричної модуляції NR2B.

Широкомасштабні дослідження на протязі останніх двадцяти років показали, що рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA) відіграють важливу роль в хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона, руховому розладі, апоплексичному інсульті, хворобі мотонейрону, психозі, епілепсії, тривожному розладі, шизофренії та болю.

Неселективний антагоніст рецептора NMDA кетамін, (рацемічний, а також S енантиомер), лікарський препарат, який застосовують в основному для початку та підтримання анестезії, на протязі останніх років продемонстрував клінічну ефективність при лікуванні великого депресивного розладу (ВДР) в субанестетичних дозах (Murtough та інш., 2013, Am J Psychiatry. 170: 1134; Singh та інш., 2016, Biol Psychiatry. 80: 424). А саме, кетамін викликає швидкий початок дії, яка триває декілька днів, у пацієнтів, що страждають ВДР, які в недостатній мірі реагують на стандартну медикаментозну терапію (Berman та інш., 2000. Biol Psychiatry 47:351, Serafini та інш., 2014. Curr. Neuropsychopharmacol.12:444). Однак, неселективні антагоністи рецептора NMDA мають ряд небажаних реакцій, які обмежують їх застосування. Зокрема, для неселективних антагоністів рецепторів NMDA, таких як кетамін, характерні дисоціативні та психогенні побічні реакції (Krystal та інш., 1994. Arch. Gen. Psychiatry 51:199). На початку 1990-х років, було виявлено, що існує декілька підтипів рецепторів NMDA, які містять різні субодиниці NR2(A-D) (Paoletti та інш., 2013, Nat Rev. Neurosci 14:383). Останнім часом, підвищений інтерес викликають селективні негативні алостеричні модулятори рецепторів NMDA підтипу NR2B (NAM NR2B), які продемонстрували ефективність у широкому спектрі клінічних показань для застосування, таких як увага емоції, настроїв, та біль, а також залучені в ряд різноманітних патологій людини (Mony та інш., 2009. Br. J. Pharmacol. 157:1301; Chaffey та інш., Current Anaesthesia & Critical Care, 19, 183). Зокрема, NAM NR2B також продемонстрували антидепресантну дію на ранній стадії клінічних досліджень (Preskorn та інш., 2008. J Clin Psychopharmacol 70:58). Доклінічні дослідження із застосуванням NAM NR2B, а також з використанням різноманітних ліній трансгенних мишей продемонстрували, що NMDA-рецептори, що містять NR2B, опосередковують позитивний вплив кетаміну, наприклад, в тесті примусового плавання (Miller та інш., 2014 eLife 3:e03581; Kiselycznyk та інш., 2015, Behav Brain Res, 287:89). Крім того, селективні NAM NR2B мають переваги порівняно з неселективними антагоністами рецепторів NMDA, такими як кетамін, внаслідок значного зменшення дисоціативних та психотоміметичних побічних реакцій (Jimenez-Sanchez та інш., 2014. Neuropsychopharmacology 39:2673). Описані до цього часу NAM NR2B продемонстрували недоліки у відношенні їх рецепторної фармакології та/або у відношенні інших властивостей лікарського засобу, які мають обмежену можливість для медикаментозної терапії людини (Taylor, та інш., 2006, Clin Pharmacokinet. 45: 989; Addy та інш., 2009 J of Clinical Pharmacology 49:856)).

WO 2016/29146 розкриває сполуки формули (I)



(I),

які є інгібіторами метіоніл-tRNA-синтетази (MetRS), та можуть застосовуватись в якості антибіотиків. Формула (I) відповідно до WO 2016/29146 охоплює конкретні приклади 1734, 1744, 1745, 1757 1758, 1785 та 1790, які демонструють бензімідазольну або імідазопіридинову субструктуру.

Несподівано було виявлено, що сполуки відповідно до цього винаходу є сильними негативними алостеричними модуляторами NR2B (дивись Таблицю 1), в той час, як конкретні приклади 1734, 1744, 1745, 1757, 1758, 1785 та 1790 відповідно до WO 2016/29146 демонструють доволі слабку негативну алостеричну модуляцію іонного каналу NR2B або взагалі не виявляють активності (дивись Таблицю 2).

Крім того, сполуки відповідно до цього винаходу демонструють гарну мембранну проникність та відтік *in vitro* від низького до помірного (дивись Таблицю 3 аналізу клітин MDCK (MDCK: Madin-Darby canine kidney - клітини Мадін-Дарбі нирок собак) білка MDR1 (MDR1: multi drug resistance protein 1 - білок 1 множинної лікарської стійкості) (p-GP) (p-Glycoprotein-p-глікопротеїн), та Таблицю 4 аналізу клітин MDCK білка BCRP (BCRP - breast cancer resistance protein - білок резистентності раку молочної залози). Відповідно, як очікується, сполуки відповідно до цього винаходу будуть демонструвати придатне проникнення в головний мозок, що є необхідним для ефективних лікарських засобів, які діють на ЦНС.

Аналізи клітин MDCK надають інформацію про здатність сполуки преодолевать гематоенцефалічний бар'єр. Дослідження проникності через поляризовані, безперервні моношари клітин MDCK-MDR1, вирощені на проникних фільтрувальних підложках, застосовують в якості моделі абсорбції *in vitro*: встановлюють уявні коефіцієнти проникності (PE) сполук через моношари клітин MDCK-MDR1 (pH 7,4, 37 °C) в апікально-базальному (AB) та базально-апикальному (BA) напрямку переносу. Проникність AB (PEAB) представляє абсорбцію лікарського засобу із крові в головний мозок, та проникність BA (PEBA) представляє відтік лікарського засобу із головного мозку назад в кров, як внаслідок пасивної проникності, так і за допомогою активних механізмів переносу, опосередковуваних переносниками відтоку та поглинання, які експресуються на клітинах MDCK-MDR1, переважно за допомогою надекспресованого людського MDR1. Однакова або подібна проникність в обох напрямках переносу вказує на пасивну проникність, при цьому векторна проникність вказує на додаткові активні механізми переносу. Більш високий рівень PEBA порівняно з PEAB (PEBA/PEAB >5) вказує на залучення в процес активного відтоку, опосередкованого за допомогою MDR1, що може поставити під загрозу мету досягнення достатнього впливу на головний мозок. Відповідно, вказаний аналіз забезпечує значиму підтримку для вибору сполук, які можуть застосовуватись для подальшого тестування *in vivo*. Висока проникність, не обмежена відтоком через гематоенцефалічний бар'єр, є позитивною характеристикою сполук, які мають застосовуватись для лікарських засобів, що діють головним чином на ЦНС. Аналогічні концепції можуть застосовуватись до аналізу клітин MDCK BCRP та його інтерпретації; отже, для того, щоб забезпечити високу проникність через гематоенцефалічний бар'єр, є особливо переважним мінімізувати відтік (відтік <5) як на переносниках MDR1, так і на переносниках BCRP.

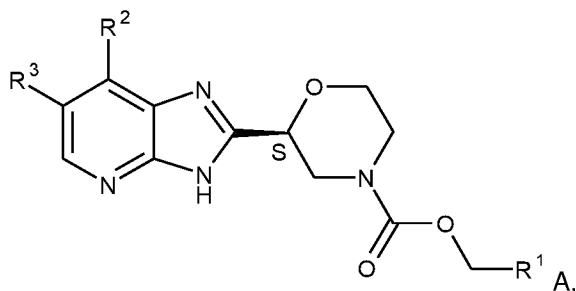
Крім того, сполуки відповідно до цього винаходу є метаболічно стабільними в мікросомах печінки людини (дивись Таблицю 5, стійкість до інактивації в процесі метаболізму). Відповідно, очікується, що сполуки відповідно до цього винаходу мають придатний кліренс *in vivo* і, таким чином, бажану тривалість дії у людей.

Стабільність в мікросомах печінки людини відноситься до схильності сполук до біотрансформації в контексті вибору та/або розробки лікарських засобів з придатними фармакокінетичними характеристиками. Основним місцем метаболізму для багатьох лікарських засобів є печінка. Мікросоми печінки людини містять цитохроми P450 (CYP) і, таким чином, представляють модельну систему для дослідження процесу метаболізму лікарського засобу *in vitro*. Підвищена стабільність в мікросомах печінки людини пов'язана з рядом переваг, в тому числі підвищеною біологічною доступністю та прийнятним періодом напіввиведення, що може забезпечувати більш низькі дози та менш часте введення препаратів пацієнтам. Таким чином, підвищена стабільність в мікросомах печінки людини є позитивною характеристикою сполук, які мають застосовуватись для лікарських засобів.

Таким чином, сполуки відповідно до цього винаходу, призначені для медичного застосування, мають бути більш стабільними.

Таким чином, об'єктивна технічна задача полягає в тому, щоб забезпечити сильні негативні алостеричні модулятори NR2B.

Цей винахід забезпечує нові імідазопіридини формули A



де

R¹ являє собою феніл, який необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 3 замісників, вибраних із групи, що складається із фтору, хлору, метилу, етилу, циклопропілу, F₂HC–, FH₂C–, F₃C–;

R² являє собою водень, метил;

R^3 являє собою водень, фтор;

або їх сіль, зокрема, їх фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті здійснення, в загальній формулі А, R¹ має те ж значення, яке визначено в будь-якому із попередніх варіантів здійснення, и

R^2 являє собою водень:

$\mathbb{R}^3$ являє собою фтор.

В іншому варіанті здійснення, в загальній формулі А, R¹ має те ж значення, яке визначено в будь-якому із попередніх варіантів здійснення, и

R^2 являє собою метил:

R^3 являє собою водень.

В іншому варіанті здійснення, в загальній формулі А, R¹ має те ж значення, яке визначено в будь-якому із попередніх варіантів здійснення. і

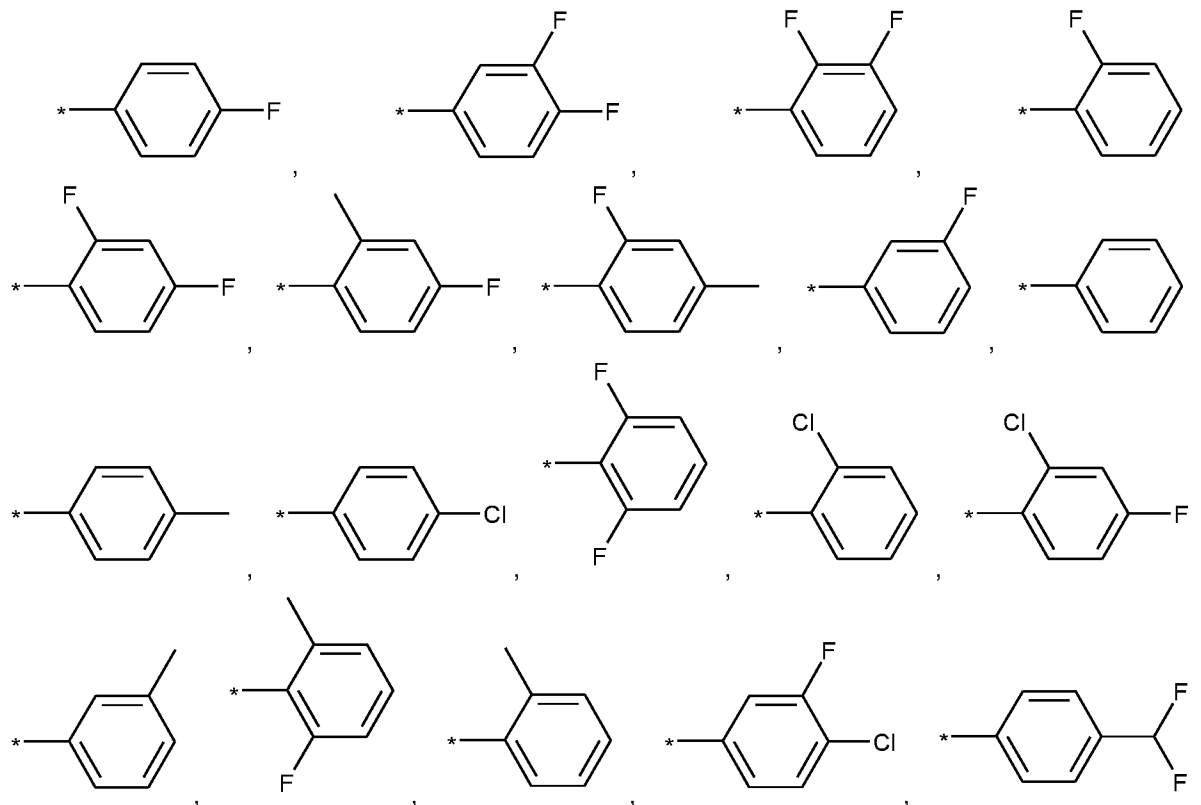
R^2 та R^3 являють собою водень.

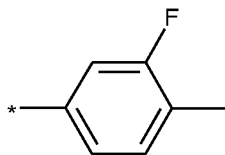
В іншому варіанті здійснення, в загальній формулі A , R^2 та R^3 мають те ж значення, яке визначено в будь-якому із попередніх варіантів здійснення, та

R¹ являє собою феніл, який необов'язково заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, вибраних із групи, що складається із фтору, хлору, метилу, F₂HC–.

В іншому варіанті здійснення, в загальній формулі А, R² та R³ мають те ж значення, яке визначено в будь-якому із попередніх варіантів здійснення, та

R^1 являє собою





Цей винахід забезпечує нові імідазопіридини загальної формули А, які несподівано є сильними негативними алостеричними модуляторами NR2B.

Інший аспект винаходу відноситься до сполук відповідно до формули А в якості негативних алостеричних модуляторів NR2B, що мають придатну мембранну проникність та відтік *in vitro* від низького до помірного.

Інший аспект винаходу відноситься до сполук відповідно до формули А в якості негативних алостеричних модуляторів NR2B, що мають високу стійкість до інактивації в процесі метаболізму в мікросомах печінки людини.

Інший аспект винаходу відноситься до сполук відповідно до формули А в якості негативних алостеричних модуляторів NR2B, що мають придатну мембранну проникність, відтік *in vitro* від низького до помірного та високу стійкість до інактивації в процесі метаболізму в мікросомах печінки людини.

Інший аспект винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, що містять принаймні одну сполуку відповідно до формули А, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями та/або розбавниками.

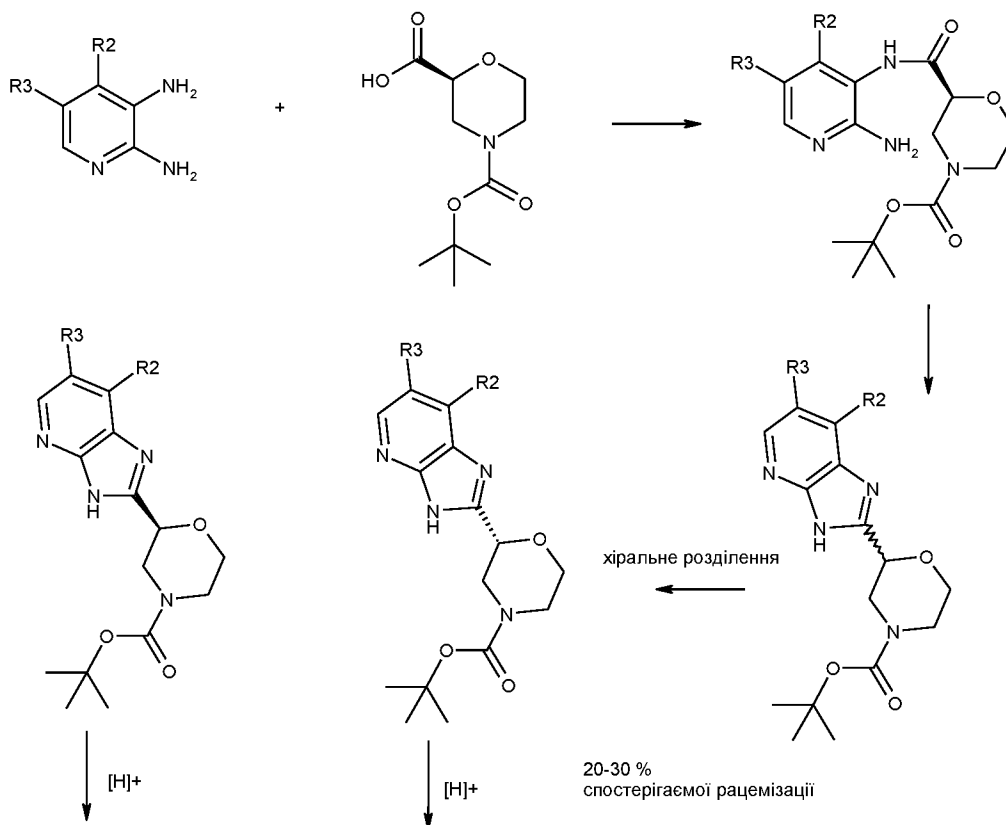
Додатковий аспект відповідно до цього винаходу відноситься до сполук відповідно до формули А, призначених для застосування для профілактики та/або лікування порушень, пов'язаних з негативними алостеричними модуляторами NR2B.

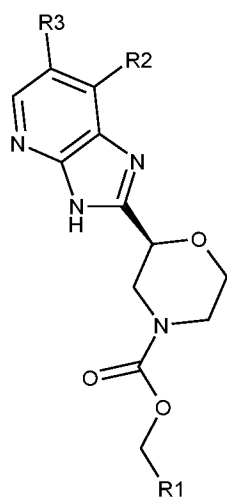
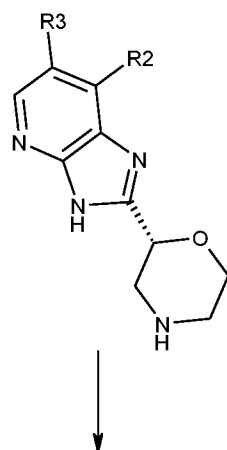
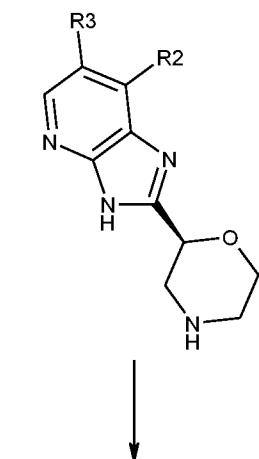
Інший аспект винаходу відноситься до способів отримання сполук відповідно до цього винаходу.

Отримання

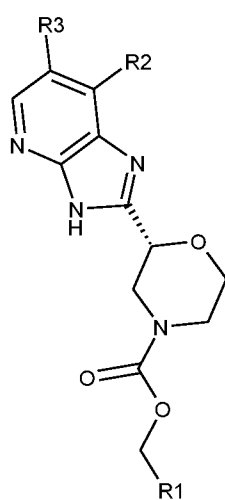
Наступні схеми, за допомогою прикладу, в цілому продемонструють, яким чином отримують сполуки відповідно до загальної формули А, а також відповідні проміжні сполуки. Замісники в скороченому поданні можуть бути такими, як визначено вище, якщо не вказано інше в контексті схем.

Схема 1



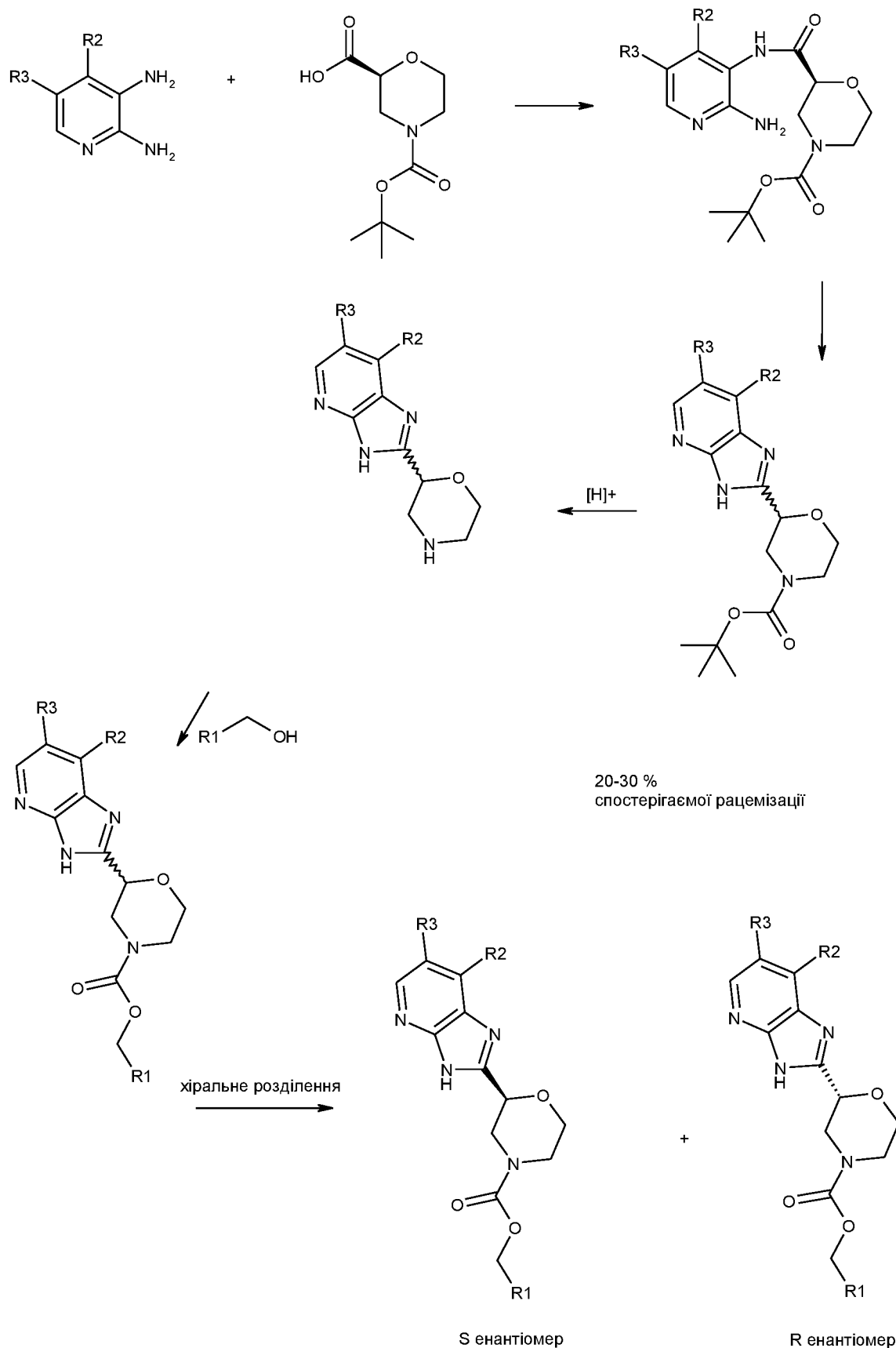


S енантиомер



R енантиомер

Схема 2



В якості альтернативи, синтез відповідно до схем 1 та 2 може здійснюватись за допомогою застосування рацемічного складного 4-трет-бутилового ефіру морфолін-2,4-дикарбонової

5

Як схема 1, так і схема 2 можуть успішно застосовуватись для синтезу цільової сполуки в грамових кількостях, починаючи з 40 ммоль бажаного заміщеного морфоліна (рацемічний або S енантіомер; Приклади 3б, 3г, 3д відповідно до Експериментальної частини), застосовуючи надлишок бажаного заміщеного бензилового спирту, ДІПЕА (3 еквіваленти), необхідний зв'язуючий компонент, такий як КДІ та ДМФ, в якості розчинника.

Альтернативний синтез в грамових кількостях може здійснюватись за допомогою застосування відповідного морфоліну (рацемічний або S енантіомер; 40 ммоль), TEA (2,5 еквівалента), невеликого надлишку необхідного імідоїлкарбонату та суміші CH₃CN/ТГФ у співвідношенні 1/1 в якості розчинника.

На схемі 1 та 2 всі замісники R¹, R² та R³ мають значення, яке визначено для загальної формули А, для всіх варіантів здійснення винаходу, які безпосередньо відносяться до нього, та зокрема мають значення, яке визначено у формулі винаходу.

ЗАГАЛЬНІ ВИЗНАЧЕННЯ

Термінам, які спеціально не визначені в цій заявці, мають даватись значення, які будуть даватись їм фахівцем в даній області техніки відповідно до розкриття та контексту.

Коли сполука відповідно до цього винаходу представлена у вигляді хімічної назви, а також у вигляді формули, то у випадку будь-якого розходження формула має переважну силу.

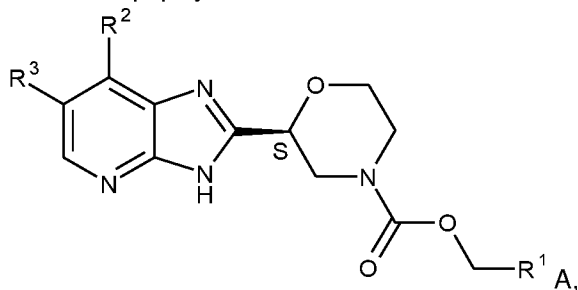
При цьому зірочка в субформулах може застосовуватись для позначення зв'язку, що пов'язаний з основною молекулою або із замісником, з яким вона пов'язана, як визначено.

Термін "заміщений", як його використовують в цій заявці, означає, що будь-який один або декілька атомів водню на вказаному атомі замінені в результаті вибору із вказаної групи, за умови, що число здійснених валентностей вказаного атому не перевищено, і вказане заміщення призводить до отримання стабільної сполуки.

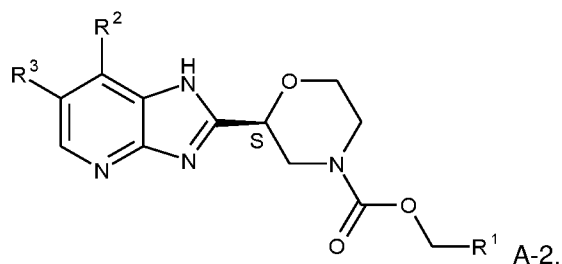
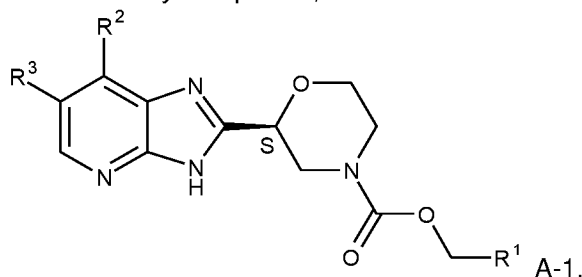
Стереохімія:

Якщо спеціально не вказано інше, у всьому описі та прикладеній формулі винаходу дана хімічна формула або назва охоплюють ротамери, таутомери та всі стерео, оптичні та геометричні ізомери (наприклад, енантіомери, діастереоізомери, E/Z ізомери і т.і.) та їх рацемати, а також суміші окремих енантіомерів в різних пропорціях, суміші діастереоізомерів, або суміші будь-якої із згаданих вище форм, де такі ізомери та енантіомери існують, а також солі, у тому числі їх фармацевтично прийнятні солі.

Загальна формула А



містить як таутомери А-1, так і А-2:



Всі сполуки відповідно до цього винаходу існують в їх таутомерних формах А-1 та/або А-2.

Солі:

Фраза "фармацевтично прийнятний" використовується в цій заявці для позначення тих сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які є, в межах здорового медичного судження, придатними для застосування в контакт з тканинами людей та тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції, або інших проблем або ускладнень, та співмірні з розумним співвідношенням користі/ризик.

Як їх використовують в цій заявці, "фармацевтично прийнятні солі" відносяться до похідних розкритих сполук, де вихідна сполука утворює сіль або комплекс з кислотою або основою.

Приклади кислот, що утворюють фармацевтично прийнятну сіль з вихідною сполукою, що

містить основний фрагмент, включають мінеральні або органічні кислоти, такі як бензолсульфонова кислота, бензойна кислота, лимонна кислота, етансульфонова кислота, фумарова кислота, гентизинова кислота, бромистоводнева кислота, соляна кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, маленова кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, 4-метил-бензолсульфонова кислота, фосфорна кислота, саліцилова кислота, бурштинова кислота, сірчана кислота або винна кислота.

Приклади катіонів та основ, що утворюють фармацевтично прийнятну сіль з вихідною сполукою, що містить кислотний фрагмент, включають Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-аргінін, 2,2'-імінобісетанол, L-лізин, N-метил-D-глюамін або тріс(гідроксиметил)-амінометан.

Фармацевтично прийнятні солі відповідно до цього винаходу можуть бути синтезовані із вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, за допомогою традиційних хімічних методів. Як правило, такі солі можуть бути отримані за допомогою реакції вільних кислотних або основних форм цих сполук з достатньою кількістю придатної основи або кислоти в воді або в органічному розбавнику, такому як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол, або ацетонітрил, або їх суміш. Солі інших кислот, відмінних від згаданих вище, які, наприклад, є корисними для очищення або виділення сполук відповідно до цього винаходу (наприклад, трифторацетатні солі), також є частиною цього винаходу.

Кількісні визначення біологічної активності та ДАНІ

Перелік скорочень

BCRP - білок резистентності раку молочної залози

DMEM - середовище Ігла в модифікації Дульбекко

FBS - фетальна бичача сироватка

FLIPR - спектрофотометр для читання планшетів для візуалізації флуоресценції

HEK293 - клітинна лінія, отримана із людських ембріональних клітин нирки

HEPES - буфер гідроксиетил-піперазинетан-сульфонової кислоти

MDCK - клітини Мадін-Дарбі нирок собак

MDR1 - білок 1 множинної лікарської стійкості

p-GP-P-глікопротеїн

Дія in-vitro:

Визначення фармакологічної активності in vitro

Активність сполук відповідно до винаходу може бути продемонстрована за допомогою наступних аналізів клітин NR1/NR2b in vitro:

Метод:

Клітинну лінію HEK293 людини з індукованою тетрацикліном експресією рецептора NR1/NR2B застосовували в якості тест-системи для визначення ефективності сполуки та визначення питомої активності. Клітинна лінія була придбана у компанії ChanTest, каталожний № CT6121. Активність сполуки визначали за допомогою системи FLIPRtetra (компанія Molecular Devices) за допомогою встановлення впливу сполук на концентрацію внутрішньоклітинного кальцію, викликану агонізмом гліцину/глутамату.

Культивування клітин:

Клітини отримували у вигляді заморожених клітин в кріо флаконах, та зберігали до застосування, при температурі $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Клітини вирощували в культуральному середовищі (DMEM/F12, 10 % FBS, 5 мкг/мл бластицидину, 150 мкг/мл зеоцину, 500 мкг/мл генетицину). При цьому важливо, щоб щільність не перевищувала 80 % конфлюентності моношару. Для субкультивування, клітини відкріпляли від культуральних матрасів за допомогою розчину Версена. Для аналізу, клітини відкріпляли, промивали двічі індукційним середовищем (DMEM/F12 без глутаміну, 10 % FBS, 2 мкг/мл тетрацикліну, 2 мМ кетаміну) та висівали в 384-ямкові планшети з покриттям PureCoat amine (із позитивно зарядженими групами) (BD 359324, 50 000 клітин на ямку в 50 мкл) за 48 г до проведення аналізу в індукційному середовищі.

Отримання сполуки

Тестовані сполуки розчиняли в 100 % ДМСО з концентрацією 10 мМ, та на першій стадії розводили в ДМСО до концентрації 5 мМ, з подальшими стадіями серійного розведення в 100 % ДМСО. Кратність розведення та кількість стадій розведення можуть варіюватись в залежності від потреб. Звичайно отримували 8 різних концентрацій при розведенні 1:5 в двох повторностях, подальші проміжні розведення (1:37,5) речовин проводили з використанням водного аналітичного буфера (137 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 1,8 мМ CaCl₂, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкози, pH 7,4), що призводить до отримання концентрації сполуки, в 3 рази вищої від кінцевої досліджуваної концентрації, та при цьому ДМСО з концентрацією 2,7 % призводить до отримання під час аналізу 0,9 % кінцевої концентрації ДМСО.

Аналіз з використанням FLIPR:

В день аналізу клітини промивали 3 рази з використанням аналітичного буфера, після промивання 10 мкл буфера залишали в ямках. До клітин додавали 10 мкл завантажувального буфера для внесення Ca^{2+} (компанія AAT Bioquest), і планшети інкубували із закритою кришкою на протязі 60 хвилин при к. т. ... До стовпчика 1-23 ямок планшета додавали 20 мкл аналітичного буфера, що містить 60 мкМ гліцину (кінцева концентрація 20 мкМ) та 3 мкМ глутамату (кінцева концентрація 1 мкМ). Флуоресценцію (що вказує на притік кальцію в результаті активації іонного каналу NR1/NR2B) зчитували на пристрої FLIPRtetra на протязі 60 секунд, з метою моніторингу індукованої глутаматом дії. Через 2 хвилини в ямки обережно додавали 20 мкл сполуки або контролю (рядок 1-22) в аналітичному буфері. Флуоресценцію зчитували на пристрої FLIPR tetra на протязі додаткових 6 хвилин, з метою моніторингу індукованої дії сполуки після активації агоністами. Обчислюють середнє значення 2 досліджень через 5 хвилин та через 5 хв 10 секунд після додавання сполуки, та в подальшому застосовують для обчислення IK50. Кожний мікротитраційний планшет для аналізу містив ямки (в стовпчику 23 або 24) з контролем ДМСО замість сполуки в якості контролю для індукованої гліцином/глутаматом флуоресценції (контролі високого рівня), та ямки з 1 мкМ еталонного NAM NR2B в якості контролей низького рівня (Сполука 22; посилання: Layton, Mark E та інш., ACS Chemical Neuroscience, 2011, 2(7), 352-362).

Оцінка даних та обчислення:

Файл вихідних даних пристрою для читання планшетів містить номер ямки та встановлене середнє значення одиниць флуоресценції. Для оцінки даних та обчислення, вимірювання контролю низького рівня було встановлено як 0 % контролю, та вимірювання контролю високого рівня було встановлено як 100 % контролю. Значення IK50 обчислювали, застосовуючи стандартну чотирипараметричну формулу логістичної регресії. Розрахунок: $y = (a - d) / (1 + (x/c)^b) + d$, а = значення нижнього рівня, d = значення верхнього рівня; x = концентрація M; c=IK50 M; b = нахил кривої.

Негативні алостеричні модулятори NR2B, що підпадають під загальну структуру А, та які демонструють низьке значення IK50, є переважними.

Таблиця 1

Афінність in vitro сполук відповідно до цього винаходу, як отримано в результаті FLIPR-аналізу

Номер Прикладу	IK50 [нМ]
1	409
2	83
4	228
6	475
8	404
9	293
10	156
11	55
12	73
13	122
14	121
15	93
16	104
17	76
18	54
19	128
24	748
25	477
26	78
27	95
28	42
31	132

Таблиця 2

Афінність *in vitro* сполук, які є найближчим аналогом
(приклади 1734, 1744, 1745, 1757, 1758, 1785 та 1790 відповідно до WO 2016/29146),
як отримано в тому ж FLIPR-аналізі, що й сполуки в Таблиці 1

Номер Прикладу в WO 2016/29146	IK50 [нМ]
1734	>8885
1744	>8889
1745	>8898
1757	>8900
1758	>8884
1785	6200
1790	>8887

Аналіз клітин MDCK MDR-1 (p-GP)

5 Уявні коефіцієнти проникності (Papp) сполук через моношари MDCK-MDR1 (MDCKII клітини, трансфіковані плазмідною експресією кДНК MDR1 людини) встановлюються в апікально-базальному (AB) та базально-апикальному (BA) напрямку.

10 Клітини MDCK-MDR1 (6×10^5 клітин/см²) висівали на фільтруючих елементах (компанія Corning, система Transwell, полікарбонат, розмір пор 0,4 мкм), та субкультивували на протязі 9-10 днів. Сполуки, розчинені в маточному розчині ДМСО (1-20 мМ), розбавляють водним буфером HTP-4 (128,13 мМ NaCl, 5,36 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 1,8 мМ CaCl₂, 4,17 мМ NaHCO₃, 1,19 мМ Na₂HPO₄, 0,41 мМ NaH₂PO₄, 15 мМ HEPES, 20 мМ глюкози, pH 7,4), в який було додано 0,25 % BSA, з тим, щоб отримати розчини для переносу (кінцева концентрація: 1 або 10 мкМ, кінцева концентрація ДМСО $\leq 0,5$ %). Розчин для переносу наносять на апікальну або базальну донорну частину для дослідження А-В або В-А проникності, відповідно. При цьому приймальна частина містить HTP-4 буфер, в який було додано 0,25 % BSA. Зразки збирають від донора на початку та в кінці дослідження, та через різні проміжки часу на протязі до 2 годин, а також із приймальної частини, для того, щоб за допомогою методу ВЕРХ-МС/МС провести вимірювання концентрацій. Відібрані приймальні об'єми замінують свіжим приймальним розчином. Коефіцієнт відтоку обчислюють за допомогою ділення значень Papp (b-a) на значення Papp (a-b). Результати показані в Таблиці 3.

Таблиця 3

Прикл.	середній Papp (a-b) [10 ⁻⁶ см/с]	коефіцієнт відтоку
1	61	0,9
2	31,5	1,7
6	44,4	1,48
8	39	1,6
9	49	1,16
10	37	1,6
11	32	1,4
12	46	0,9
13	35	1,3
14	38	1,1
15	59	1,2
16	41	1,2
17	40	1,3
18	37	1,3
19	42	1,6
26	32	2
27	65	1,2
28	42	1,1
31	18	1,8

Наведені вище експериментальні результати показали, що сполуки відповідно до цього

винаходу є сильними NAM NR2B, що мають гарну мембранну проникність та відтік *in vitro* від низького до помірного.

Аналіз клітин MDCK BCRP

Уявні коефіцієнти проникності (Papp) сполук через моношари MDCK-BCRP (клітини MDCKII, трансфіковані плазмідною експресії кДНК BCRP людини) встановлюються в апікально-базальному (AB) та базально-апикальному (BA) напрямку.

Клітини MDCK-BCRP (6×10^5 клітин/см²) висівають на фільтруючих елементах (компанія Corning, система Transwell, полікарбонат, розмір пор 0,4 мкм), та субкультивували на протязі 9-10 днів. Сполуки, розчинені в маточному розчині ДМСО (1-20 мМ), розбавляють водним буфером HTP-4 (128,13 мМ NaCl, 5,36 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 1,8 мМ CaCl₂, 4,17 мМ NaHCO₃, 1,19 мМ Na₂HPO₄, 0,41 мМ NaH₂PO₄, 15 мМ HEPES, 20 мМ глюкози, pH 7,4), в який було додано 0,25 % BSA, з тим, щоб отримати розчини для переносу (кінцева концентрація: 1 або 10 мкМ, кінцева концентрація ДМСО $\leq 0,5$ %). Розчин для переносу наносять на апікальну або базальну донорну частину для дослідження А-В або В-А проникності, відповідно. Приймальна частина містить HTP-4 буфер, в який було додано 0,25 % BSA. Зразки збирають від донора на початку та в кінці дослідження, та через різні проміжки часу на протязі до 2 годин, а також із приймальної частини, для того, щоб за допомогою методу ВЕРХ-МС/МС (високоєфективна рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією) провести вимірювання концентрацій. Відібрані приймальні об'єми замінюють свіжим приймальним розчином. Коефіцієнт відтоку обчислюють за допомогою ділення значень Papp (b-a) на значення Papp (a-b). Результати показані в Таблиці 4.

Таблиця 4

Прикл.	середній Papp (a-b) [10 ⁻⁶ см/с]	коефіцієнт відтоку
1	38	2,4
2	34	2,9
8	46	1,8
10	40	2,2
11	63	1
12	69	1
13	72	0,9
14	68	1,2
15	33	2,8
16	49	2,1
17	37	2,5
18	53	1,2
19	61	1,6
26	24	2,7
27	24	5,2
28	56	1,2
31	85	0,7

Стійкість до інактивації в процесі метаболізму

Метаболічне розкладання тестованої сполуки аналізували при температурі 37 °С, використовуючи об'єднані мікросоми печінки людини. Кінцевий об'єм інкубування, який становить 60 мкл на контрольний момент часу, містить буфер TPIC, pH 7,6 при кімнатній температурі (0,1 М), хлорид магнію (5 мМ водного розчину), мікросомальний білок (1 мг/мл для людини) та тестовану сполуку в кінцевій концентрації, що становить 1 мкМ. Після короткого періоду попередньої інкубації при температурі 37 °С, реакції ініціювали за допомогою додавання бета-нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату, відновленої форми (NADPH, 1 мМ), та закінчували за допомогою переносу аліквоти в розчинник через різні моменти часу. Після центрифугування (10 000 г, 5 хв), аліквоту супернатанту аналізували за допомогою методу РХ-МС/МС (рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією), з тим, щоб визначити кількість вихідної сполуки. Період напіввиведення визначали за нахилом кривої напівлогарифмічного графіка кривої концентрація-час. Результати показані в Таблиці 5.

Таблиця 5

Прикл.	Період напіввиведення – t _{1/2} [хв] мікросоми печінки людини
1	38
2	76
4	24
6	40
8	14
9	22
10	12
11	24
12	36
13	37
14	27
15	86
16	>130
17	>130
18	51
19	130
26	>130
27	130
28	>130
31	16

Цей винахід забезпечує сполуки відповідно до формули А, які несподівано призводять до отримання сприятливої комбінації наступних ключових параметрів:

- 1) негативна алостерична модуляція NR2B,
- 2) сприятлива стабільність в мікросомах печінки людини, і
- 3) відтік *in vitro* від помірного до низького як на переносниках MDR1, так і на переносниках BCRP.

Фармацевтична композиція

Придатні препарати для прийому сполук відповідно до цього винаходу будуть очевидні для фахівців в даній області, та включають, наприклад, таблетки, драже, капсули, супозиторії, таблетки для розсмоктування, пастилки, розчини, сиропи, настоянки, фільтр-пакетики, ін'єкційні розчини, розчини для інгаляцій, порошки, і т.і.. Вміст фармацевтично активної(-их) сполуки(сполук) може варіюватись в діапазоні від 0,1 до 95 мас. %, переважно від 5,0 до 90 мас. % композиції в цілому.

Придатні таблетки можуть бути отримані, наприклад, за допомогою змішування сполуки відповідно до цього винаходу з відомими допоміжними речовинами, наприклад, інертними розбавниками, носіями, розпушувачами, ад'ювантами, поверхнево-активними речовинами, зв'язуючими речовинами та/або ковзаючими речовинами, і пресування отриманої суміші для формування таблеток.

Застосування при лікуванні/спосіб застосування

Застосування NAM NR2B з лікувальною метою для людини були узагальнені в оглядах Traynelis та інш. (Traynelis та інш., *Pharmacology Reviews*, 2010, 62:405), Beinat та інш. (Beinat та інш., *Current Medicinal Chemistry*, 2010, 17:4166) і Mony та інш. (Mony та інш., *British J. Pharmacology*, 2009, 157:1301).

Цей винахід відноситься до сполук, які корисні при лікуванні психічних розладів, захворювань та станів, де негативна алостерична модуляція NR2B має терапевтичну користь, які при цьому включають: (1) розлади настрою та афективні розлади настрою; (2) розлади шизофренічного спектру; (3) невротичні, пов'язані зі стресом та соматизовані розлади, в тому числі тривожні розлади; (4) розлади психологічного розвитку; (5) поведінкові синдроми, пов'язані з фізіологічними порушеннями та фізичними факторами; (6) розлади, викликані вживанням психоактивних речовин та аддиктивні розлади; (7) захворювання, пов'язані з симптомами негативної та позитивної валентності.

З точки зору їх фармакологічного дії, сполуки відповідно до цього винаходу є придатними для застосування при лікуванні розладу, захворювання або стану, вибраного із переліку, що

складається із

(1) лікування розладів настрою та афективних розладів настрою, в тому числі біполярного розладу I типу депресивної, гіпоманіакальної, маніакальної та змішаної форми; біполярного розладу II типу; депресивних розладів, таких як одиничний депресивний епізод або рекурентний великий депресивний розлад, невеликий депресивний розлад, депресивний розлад з післяпологовим початком, депресивні розлади з психотичними симптомами; великого депресивного розладу з або без супроводжуючого тривожного дистресу, зі змішаними проявами, меланхолічними проявами, атипичними проявами, відповідними настрою психотичними проявами, невідповідними настрою психотичними проявами, кататонією.

(2) лікування розладів настрою, що відносяться до шизофренічного спектру, а також інших психотичних розладів, включаючи шизофренію та шизоафективний розлад із супроводжуючими негативними та когнітивними симптомами.

(3) лікування порушень, що відносяться до невротичних, пов'язаних зі стресом та соматизованих розладів, включаючи тривожні розлади, генералізований тривожний розлад, панічний розлад з агорафобією або без неї, специфічну фобію, соціальну фобію, хронічні тривожні розлади; обсесивно-компульсивного розладу; реакції на сильний стрес та розладів адаптації, таких як посттравматичний стресовий розлад; інших невротичних розладів, таких як синдром деперсоналізації-дереалізації.

(4) лікування порушень психологічного розвитку, включаючи загальні розлади психологічного розвитку, в тому числі синдром Аспергера та синдром Ретта, аутичні розлади, дитячий аутизм та гіперактивний розлад, який поєднується із розумовою відсталістю та стереотипними рухами, специфічний розлад розвитку моторної функції, специфічні розлади розвитку навчальних навичок, синдром дефіциту уваги та гіперактивності.

(5) лікування поведінкових синдромів, пов'язаних із фізіологічними порушеннями та фізичними факторами, включаючи психічні та поведінкові розлади, пов'язані з післяпологовим періодом, в тому числі постнатальна та післяпологова депресія; розладів харчової поведінки, в тому числі нервової анорексії та нервової булімії, та інших розладів контролю над спонуканнями.

(6) лікування розладів, пов'язаних з психоактивними речовинами та які викликають залежність, які являють собою розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, викликані вживанням алкоголю, канабісу, галюциногенів, стимуляторів, снодійних, тютюну.

(7) лікування захворювань, пов'язаних із симптомами негативної та позитивної валентності, у тому числі ангедонії, тривалого почуття загрози та втрати, суїцидальних думок

Як їх використовують в цій заявці, якщо не буде вказано інше, терміни "проведення лікування", "лікування" мають включати ведення та догляд за суб'єктом-людиною або пацієнтом-людиною з метою боротьби із захворюванням, станом, або розладом, та включають введення сполуки відповідно до цього винаходу для запобігання появи симптомів або ускладнень, полегшення симптомів або ускладнень, або усунення захворювання, стану, або розладу.

Як його використовують в цій заявці, якщо не буде вказано інше, термін "профілактика" має включати (а) зменшення частоти одного або декількох симптомів; (б) зменшення тяжкості одного або декількох симптомів; (в) затримання або запобігання розвитку додаткових симптомів; та/або (г) затримання або запобігання розвитку розладу або стану.

Відповідно до іншого аспекту, цей винахід забезпечує сполуку формули А або її фармацевтично прийнятну сіль, призначені для застосування при лікуванні та/або профілактиці вищезгаданих станів.

Відповідно до іншого аспекту, цей винахід забезпечує сполуку формули А відповідно до будь-яких із попередніх аспектів, який відрізняється тим, що сполуку формули А застосовують на додаток до поведінкової терапії, ТМС (транскраніальної магнітної стимуляції), ЕКТ (електроконвульсивної терапії) та до інших видів терапій.

Комбінована терапія

Сполуки відповідно до цього винаходу можуть комбінуватись з іншими варіантами лікування, відомими для застосування в даній області в зв'язку із лікуванням будь-якого із показань, лікування якого розглядається відповідно до цього винаходу.

Відповідно до іншого аспекту, цей винахід забезпечує сполуку формули А відповідно до будь-яких із попередніх аспектів, який відрізняється тим, що сполуку формули А приймають на додаток до лікування одним або декількома антидепресантами, вибраними із переліку, що складається із дулоксетину, есциталопраму, бупропіону, венлафаксину, десвенлафаксину, сертраліну, пароксетину, флуоксетину, вортиоксетину, митртразапіну, циталопраму, вілазодону, тразодону, амітриптиліну, кломіпраміну, агомелатину, левомілнаципрану, солі літію, доксіпіну,

нортриптиліну. Термін "антидепресант" означає будь-який фармацевтичний агент або лікарський засіб, які можуть застосовуватись для лікування депресії або захворювань, що супроводжуються депресивними симптомами.

Відповідно до іншого аспекту, цей винахід забезпечує сполуку формули А відповідно до будь-яких із попередніх аспектів, який відрізняється тим, що сполуку формули А приймають на додаток до лікування одним або декількома нейролептиками, вибраними із переліку, що складається із арипіпразолу, паліперидону пальмітату, луразидону, кветіапіну, рисперидону, оланзапіну, паліперидону, брекспіпразолу, клозапіну, азеналіну, хлорпромазину, галоперидолу, карипразину, зипрасидону, амисульприду, илоперидону, флуфеназину, блонансерину, арипіпразолу лаурокилу. Термін "нейролептик" означає будь-який фармацевтичний агент або лікарський засіб, які можуть застосовуватись для лікування захворювань, пов'язаних із психотичними або депресивними симптомами.

Відповідно до іншого аспекту, цей винахід забезпечує сполуку формули А відповідно до будь-яких із попередніх аспектів, який відрізняється тим, що сполуку формули А приймають на додаток до лікування одним або декількома психостимуляторами, вибраними із переліку, що складається із лісдексамфетаміну, метилфенідату, амфетаміну, дексамфетаміну, дексметилфенідату, армодафінілу, модафінілу. Термін "психостимулятор" означає будь-який фармацевтичний агент або лікарський засіб, які можуть застосовуватись для лікування захворювань, таких як розлади настрою, або розлади контролю над спонуканнями.

Відповідно до іншого аспекту, цей винахід забезпечує сполуку формули А відповідно до будь-яких із попередніх аспектів, який відрізняється тим, що сполуку формули А приймають на додаток до лікування ноотропними препаратами, вибраними із переліку, що складається із оксиацетаму, пірацетаму, або продукту природного походження звіробій звичайний.

Відповідно до іншого аспекту, цей винахід забезпечує сполуку формули А, яку приймають на додаток до лікування одним або декількома антидепресантами, нейролептиками, психостимуляторами, ноотропними препаратами або продуктами природного походження відповідно до будь-яких із попередніх аспектів, який відрізняється тим, що комбінацію сполуки формули та одного або декількох антидепресантів, нейролептиків, психостимуляторів, ноотропних препаратів або продуктів природного походження застосовують на додаток до поведінкової терапії, ТМС (транскраніальної магнітної стимуляції), ЕКТ (електроконвульсивної терапії) та до інших видів терапій.

Експериментальна частина

Скорочення:

АЦН - ацетонітрил

APCI - хімічна іонізація при атмосферному тиску

Вос - трет-бутилоксикарбоніл

КДІ - 1,1'-карбонілдіімідазол

CO₂ - двоокис вуглецю

д - день

ДХМ - дихлорметан

ДІПЕ - діізопропіловий ефір

ДІПЕА - діізопропілетиламін

ДМФ - диметилформамід

ESI - електророзпилювальна іонізація (в мас-спектрометрії)

EtOAc - етилацетат

EtOH - етанол

Прикл. - приклад

г - година(-и)

HATU-O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат

ВЕРХ - вискоєфективна рідинна хроматографія

ВЕРХ-МС - вискоєфективна рідинна хроматографія у поєднанні із мас-спектрометрією

М - молярна концентрація (моль/л)

MeOH - метанол

хв - хвилина(-и)

МС - мас-спектрометрія

MW - молекулярна маса

NH₃ - аміак

PSI - фунт на квадратний дюйм

кт - кімнатна температура

60 R_t - час утримування

scCO₂ - надкритичний CO₂

розч - розчинник

TBUTU-O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронітетрафторборат

TEA - триетиламін

5 TFA - трифтороцтова кислота

ТГФ - тетрагідрофуран

ТШХ - тонкошарова хроматографія

НФХ - надкритична флюїдна хроматографія

Скорочення в спектральних даних:

10 ¹H-ЯМР - протонний ядерний магнітний резонанс

уш. - уширений

δ - хімічний зсув

д - дублет

пд - подвійний дублет

15 пт - подвійний триплет

DMSO-d₆ - гексадейтеродиметилсульфоксид

H - протон

Гц - Герц (=1/секунда)

J - константа взаємодії

20 м - мультиплет

м.ч. - мільйонні частки

кв - квартет

с - синглет

т - триплет

25 пд - потрійний дублет

Загальна аналітика

Всі реакції проводили, застосовуючи комерційно доступні реагенти та розчинники. Спектри ЯМР реєстрували на апараті Bruker AVANCE IIIHD, 400 М, з використанням програмного забезпечення TopSpin 3.2 р16. Хімічні зсуви наведені в мільйонних частках (м.ч.), порівняно з внутрішнім стандартом триметилсиланом в одиницях δ. Відібрані дані представлені наступним чином: хімічний зсув, мультиплетність, константи взаємодії (J), інтегрування. Аналітичну тонкошарову хроматографію (ТШХ) здійснювали з використанням пластинок із шаром силікагелю 60 F254 компанії Merck. Всі сполуки були представлені як одиничні плями, використовуючи при цьому короткохвильовий діапазон УФ випромінювання. Отримували мас-спектри низького розрішення, використовуючи рідинний хромато-мас-спектрометр (РХМС), який складався із РХ (рідинного хроматографа) серії Agilent 1100, з'єданого із квадрупольним мас-спектрометром Agilent 6130 (позитивна електророзпилювальна іонізація).

Методи:

ВЕРХ-МС методи:

40 Метод 1

Назва методу:	Z003_S0
Опис пристрою:	Agilent 1200 з DA- та MS-детектором
Колонка:	XBridge C18_3,0 × 30 мм_2,5 мкм
Виробник колонки:	Waters
Опис:	

Гradient/Розчинник Час [хв]	% Розч. [Вода 0,1 % NH ₃]	% Розч. [Ацетонітрил]	Потік [мл/хв]	Темп. [°C]	Зворотний тиск [PSI]
0,0	95,0	5,0	2,2	60,0	
0,2	95,0	5,0	2,2	60,0	
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0	
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

Метод 2

Назва методу:	Z011_S03
Опис пристрою:	Agilent 1200 з DA- та MS-детектором
Колонка:	XBridge C18_3,0 × 30 мм_2,5 мкм
Виробник колонки:	Waters
Опис:	

Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розч. [Вода 0,1 % NH ₃]	% Розч. [Ацетонiтрил]	Потiк [мл/хв]	Темп. [°C]	Зворотний тиск [PSI]
0,0	97,0	3,0	2,2	60,0	
0,2	97,0	3,0	2,2	60,0	
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0	
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

5 Метод 3

Назва методу:	004_CA10
Опис пристрою:	Waters Acquity, детектор QDa
Колонка:	XBridge C18_3,0 × 30 мм_2,5 мкм
Виробник колонки:	Waters
Опис:	

Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розч. [Вода 0,1 % NH ₃]	% Розч. [Ацетонiтрил]	Потiк [мл/хв]	Темп. [°C]	Зворотний тиск [PSI]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0	
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0	
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0	
1,6	95,0	5,0	1,5	60,0	

Метод 4

10

Назва методу:	Z018_S04
Опис пристрою:	Agilent 1200 з DA- та MS-детектором
Колонка:	Sunfire C18_3,0 × 30 мм_2,5 мкм
Виробник колонки:	Waters
Опис:	

Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розч. [Вода 0,1 % TFA]	% Розч. [Ацетонiтрил]	Потiк [мл/хв]	Темп. [°C]	Зворотний тиск [PSI]
0,0	97,0	3,0	2,2	60,0	
0,2	97,0	3,0	2,2	60,0	
1,2	0,0	100,0	2,2	60,0	
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0	
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0	

Аналiтичнi методи хiральної НФХ:

Метод 5:

I_C2_20_МЕОН_НН₃_001

Назва методу:	I_C2_20_МЕОН_НН ₃ _001
Опис пристрою:	Agilent 1260 SFC з детекторами DAD та ELSD
Колонка:	Lux® Cellulose-2_4,6 × 250 мм_5 мкм
Виробник колонки:	Phenomenex

Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розч. [scCO ₂]	% Розч. [МЕОН 20 мМ НН ₃]	Потiк [мл/хв]	Темп. [°C]	Зворотний тиск [PSI]
0,0	80,0	20,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	80,0	20,0	4,0	40,0	2175,0

5

Метод 6:

I_C4_20_МЕОН_НН₃_001

Назва методу:	I_C4_20_МЕОН_НН ₃ _001
Опис пристрою:	Agilent 1260 SFC з детекторами DAD та ELSD
Колонка:	Lux® Cellulose-4_4,6 × 250 мм_5 мкм
Виробник колонки:	Phenomenex

Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розч. [scCO ₂]	% Розч. [МЕОН 20 мМ НН ₃]	Потiк [мл/хв]	Темп. [°C]	Зворотний тиск [PSI]
0,0	80,0	20,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	80,0	20,0	4,0	40,0	2175,0

10

Метод 7:

I_C4_30_МЕОН_НН₃_001

Назва методу:	I_C4_30_МЕОН_НН ₃ _001
Опис пристрою:	Agilent 1260 SFC з детекторами DAD та ELSD
Колонка:	Lux® Cellulose-4_4,6 × 250 мм_5 мкм
Виробник колонки:	Phenomenex

Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розч. [scCO ₂]	% Розч. [МЕОН 20 мМ НН ₃]	Потiк [мл/хв]	Темп. [°C]	Зворотний тиск [PSI]
0,0	70,0	30,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	70,0	30,0	4,0	40,0	2175,0

15

Метод 8:

I_IA_35_МЕОН_НН₃_001

Назва методу:	I_IA_35_МЕОН_НН ₃ _001
Опис пристрою:	Agilent 1260 SFC з детекторами DAD та MS
Колонка:	Chiralpak® IA_4,6 × 250 мм_5 мкм
Виробник колонки:	Daicel

Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розч. [scCO ₂]	% Розч. [МЕОН 20мМ НН ₃]	Потiк [мл/хв]	Темп. [°C]	Зворотний тиск [PSI]
0,0	65,0	35,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	65,0	35,0	4,0	40,0	2175,0

20

Метод 9:
I_C4_30_ETOH_NH₃_001

Назва методу:	I_C4_30_ETOH_NH ₃ _001
Опис пристрою:	Agilent 1260 SFC з детекторами DAD та ELSD
Колонка:	Lux® Cellulose-4_4,6 × 250 мм_5 мкм
Виробник колонки:	Phenomenex

Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розч. [scCO ₂]	% Розч. [ЕТОН 20 мМ NH ₃]	Потiк [мл/хв]	Темп. [°C]	Зворотний тиск [PSI]
0,0	70,0	30,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	70,0	30,0	4,0	40,0	2175,0

5

Метод 10:
I_IG_40_МЕОН_NH₃_001

Назва методу:	I_IG_40_МЕОН_NH ₃ _001
Опис пристрою:	Agilent 1260 SFC з детекторами DAD та MC
Колонка:	Chiralpak®-IG_4,6 × 250 мм_5 мкм
Виробник колонки:	Daicel

Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розч. [scCO ₂]	% Розч. [ЕТОН 20 мМ NH ₃]	Потiк [мл/хв]	Темп. [°C]	Зворотний тиск [PSI]
0,0	60,0	40,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	60,0	40,0	4,0	40,0	2175,0

10

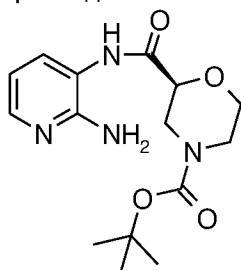
Метод 11:
I_SA_15_МЕОН_NH₃_001

Назва методу:	I_SA_15_МЕОН_NH ₃ _001
Опис пристрою:	Agilent 1260 SFC з детекторами DAD та MC
Колонка:	CHIRAL ART® Amylose SA_4,6 × 250 мм_5 мкм
Виробник колонки:	YMC

Градiєнт/Розчинник Час [хв]	% Розч. [scCO ₂]	% Розч. [ЕТОН 20 мМ NH ₃]	Потiк [мл/хв]	Темп. [°C]	Зворотний тиск [PSI]
0,0	85,0	15,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	85,0	15,0	4,0	40,0	2175,0

15

Отримання проміжних сполук:
Приклад 1а



Складний 4-трет-бутиловий ефір S-морфолін-2,4-дикарбонової кислоти (10 г, 43,2 ммоль) розчиняли в ДМФ (120 мл), та температуру знижували до 0 °C; додавали TBUTU, та суміш перемішували 15 хв. перед додаванням TEA (12,05 мл) та 2,3-діамінопіридину (4,7 г; 43,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували 20 годин при кімнатній температурі перед обробкою: ДМФ видаляли в умовах зниженого тиску; сирий продукт розводили EtOAc (300 мл) та водою (100 мл), і потім фільтрували через скляний фільтр. Органічну фазу відділяли та промивали 5 %-м водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл). Розчин гідрокарбонату натрію знову екстрагували з використанням 100 мл EtOAc, органічні фази поєднували разом, та сушили над Na₂SO₄. Залишок, який отримували після випарювання розчинників, очищали за допомогою

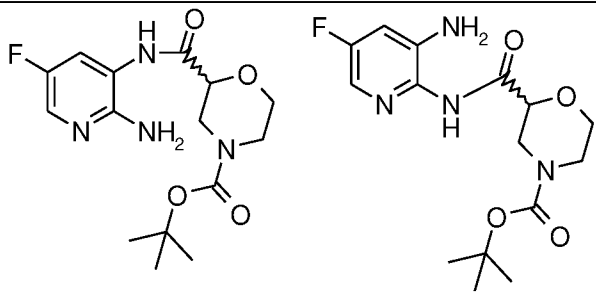
флеш-хроматографії, застосовуючи EtOAc/MeOH/NH₄OH (97/3/0,3).
Отримували 11,5 г

БЕРХ-МС; Метод: Z011_S03; R _t [хв]: 0,82	МС:323 (M+H) ⁺
Rt хіральної НФХ Метод: I_C2_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [хв]: R-енантіомер 2,90; 4,7 % (площа піку)
Rt хіральної НФХ Метод: I_C2_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [хв]: S-енантіомер 3,38; 95,3 % (площа піку)

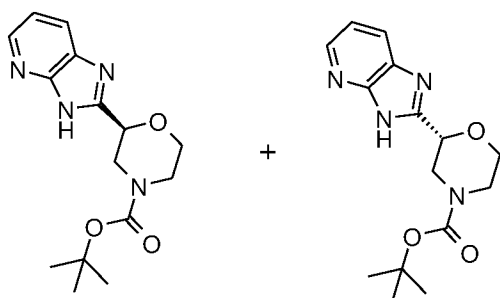
5 Приклад 16

Сполуку Прикладу 16 було отримано за аналогією із Прикладом 1а. Вихідні матеріали: складний 4-трет-бутиловий ефір морфолін-2,4 дикарбонової кислоти (550 мг, 2,4 ммоль), 2,3-діаміно-5-фторпіридин (340 мг; 2,7 ммоль), TBTU (850 мг, 2,6 ммоль) та TEA (1,0 мл, 7,2 ммоль) в ДМФ (5 мл).

10 Отримували 580 мг

	
БЕРХ-МС; Метод: Z018_S04; R _t [хв]: 0,79/0,87	МС:323 (M+H) ⁺

Приклад 2а



15 Сполуку Прикладу 1а (11,5 г, 35,67 ммоль) розчиняли в ДМФ (100 мл), додавали CsF (7 г, 50 ммоль), та реакційну суміш перемішували 28 годин при температурі 100 °С. Температуру знижували при кімнатній температурі, та в умовах зниженого тиску видаляли ДМФ; сирий продукт розводили EtOAc (250 мл) та водою (50 мл), органічну фазу відділяли та сушили над Na₂SO₄. Сирий продукт, який отримували після випарювання розчинника, очищали за допомогою флеш-хроматографії (ДХМ 95/MeOH 5/NH₄OH 0,5), в результаті чого отримували 5,2 г бажаної сполуки.

20

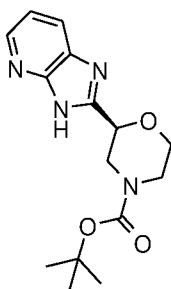
БЕРХ-МС; Метод: Z011_S03; R _t [хв]: 0,77	МС:305 (M+H) ⁺ ; 249 (M+H-ізобутен) ⁺
Rt хіральної НФХ Метод: I_C2_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [хв]: S-енантіомер 283; 81,75 %
Rt хіральної НФХ Метод: I_C2_20_MeOH_NH ₃ _001.M	Rt [хв]: R-енантіомер 3,63 хв; 18,2 5 %

25 Аналітична НФХ показала, що відбулась часткова рацемізація (енантіомерний надлишок 63,5 %); 5,2 г піддавали хіральній препаративній НФХ хроматографії.

Умови препаративної НФХ:

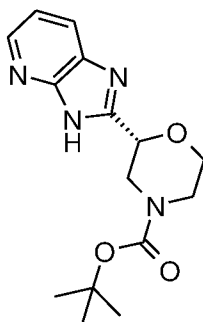
Колонка	Lux®Cellulose-4_21,2 × 250 мм_5 мкм
Розчинники:	
scCO ₂	80 %
MeOH 20 mM NH ₃	20 %
Регулятор зворотного тиску	150 бар
Температура	40
Швидкість потоку	60 мл/хв
Концентрація проби	50 мг/мл
Розчинник проби	MeOH
Об'єм введеної проби	200 мкл
Довжина хвилі детектора	254 нм
Пристрій	Jasco Rockclaw 150

Приклад 2б: після розділення за допомогою препаративної НФХ отримували 3,37 г



ВЕРХ-МС; Метод: Z011_S03; R _t [хв]: 0,76	МС: 305 (M+H) ⁺ ; 249 (M+H-ізобутен) ⁺
R _t хіральної НФХ Метод: I_C4_20_MeOH_NH ₃ _001.M	R _t [хв]: 2,30
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ м.ч.: 1,44 (с, 9 H); 3,04 (уш. с, 1 H); 3,17 (уш. с, 1 H); 3,68 (пд, J=11,43, 2,65 Гц, 1 H); 3,82 (уш. д, J=13,39 Гц, 1 H); 3,94-4,08 (м, 1 H); 4,22 (уш. д, J=12,88 Гц, 1 H); 4,76 (пд, J=10,23, 2,91 Гц, 1 H); 7,22 (пд, J=7,83, 4,80 Гц, 1 H); 7,93 (уш. д, J=7,58 Гц, 1 H); 8,33 (пд, J=4,80, 1,26 Гц, 1 H)	

Приклад 2в: після розділення за допомогою препаративної НФХ отримували 0,75 г



ВЕРХ-МС; Метод: Z011_S03; R _t [хв]: 0,76	МС: 305 (M+H) ⁺ ; 249 (M+H-ізобутен) ⁺
Хіральна НФХ; Метод: I_C4_20_MeOH_NH ₃ _001.M	R _t [хв]: 2,86
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ м.ч.: 1,44 (с, 9 H); 3,04 (уш. с, 1 H); 3,17 (уш. с, 1 H); 3,68 (пд, J=11,43, 2,65 Гц, 1 H); 3,82 (уш. д, J=13,39 Гц, 1 H); 3,94-4,08 (м, 1 H); 4,22 (уш. д, J=12,88 Гц, 1 H); 4,76 (пд, J=10,23, 2,91 Гц, 1 H); 7,22 (пд, J=7,83, 4,80 Гц, 1 H); 7,93 (уш. д, J=7,58 Гц, 1 H); 8,33 (пд, J=4,80, 1,26 Гц, 1 H)	

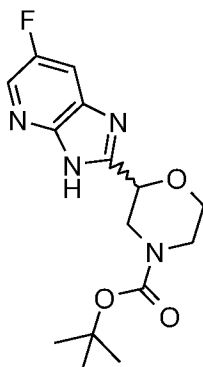
5

Приклад 2г

Сполуку Прикладу 1б (580 мг; 1,7 ммоль) та K₂CO₃ (300 мг; 2,2 ммоль) в 2-пропанолі (10 мл) перемішували при температурі 80 °С на протязі 6 г, при температурі навколишнього середовища на протязі 3 днів, та з зворотним холодильником на протязі 5 г. Потім додавали додатковий K₂CO₃ (300 мг; 2,2 ммоль), та суміш нагрівали з зворотним холодильником на протязі 16 г. Після охолодження до кімнатної температури, додавання АЦН, та фільтрування, фільтрову рідину випарювали, та залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C-18 X-

10

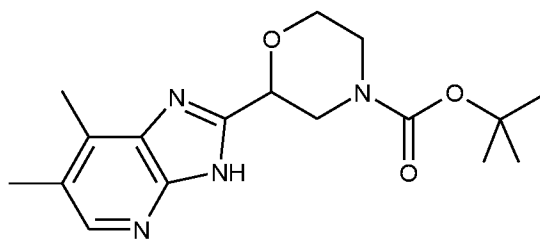
Bridge; 50 °C; H₂O+0,15 % аміак: ацетонітрил = 85:15 → 65:35), в результаті чого отримували 440 мг бажаного продукту.



ВЕРХ-МС; Метод: Z018_S04; R _t [хв]: 0,88	МС: 321 (M-H) ⁻ ; 267 (M+H-ізобутен) ⁺
Хіральна НФХ; Метод: I_SA_15_MeOH_NH ₃ _001	R _t : 1,82 хв (39,5 %) та 2,48 хв (60,5 %)
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ м.ч.: 1,44 (с, 9 H); 2,91 – 3,11 (м, 1 H); 3,12-3,24 (м, 1 H); 3,67 (пд, J=11,44, 2,72 Гц, 1 H); 3,81 (уш. д, J=13,31 Гц, 1 H); 4,00 (уш. д, J=10,90 Гц, 1 H); 4,21 (уш. д, J=12,55 Гц, 1 H); 4,75 (пд, J=10,27, 3,04 Гц, 1 H); 7,80 – 7,94 (м, 1 H); 8,33 (с, 1 H); 13,18 (уш. с, 1 H)	

5 Приклад 2д

Суміш із 2,3-діаміно-4-метил-піридину (85 мг; 0,69 ммоль), [(трет-бутоксикарбоніл)морфолін-2-карбонової кислоти (150 мг; 0,65 ммоль), ТВТУ (220 мг; 0,69 ммоль) і TEA (300 мкл; 2,2 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища на протязі 30 хв. Потім додавали оцтову кислоту (2 мл), та суміш перемішували на протязі 16 г при температурі 100 °C. Після додавання діоксану, сушили сублімацією, залишок розчиняли в метанолі, додавали декілька крапель конц. аміака, фільтрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C-18 X-Bridge; 50 °C; H₂O+0,15 % аміак: ацетонітрил = 82:18 → 62:38), в результаті чого отримували 120 мг (58 %) бажаного продукту.

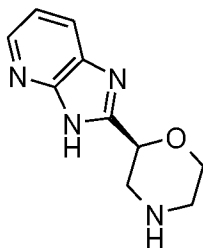


ВЕРХ-МС (Z011_S03); R _t [хв]: 0,80	МС: 319 (M+H) ⁺
---	----------------------------

15 Приклад 3б

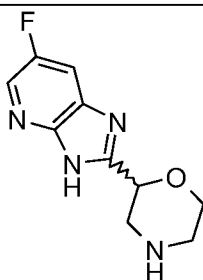
Сполуку Прикладу 2б (1,3 г; 4,27 ммоль) розчиняли в ДХМ (20 мл), та реакційну суміш охолоджували при температурі 0 °C; додавали HCl (5,34 мл; 4N розчин в діоксані), та через 15 хв температуру підвищували при кт. Реакційну суміш перемішували 15 годин; ДХМ випарювали в умовах пониженого тиску при температурі 35 °C.

Отримували 1,15 г бажаного продукту (Приклад 3б).



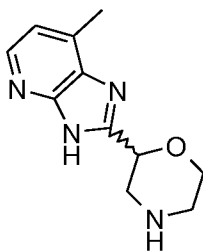
ВЕРХ-МС;Метод: Z011_S03; R _t [хв]: 0.18	МС: 205 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ Метод: I_IA_35_MeOH_NH ₃ _001.M	R _t [хв]: 3,82

- Приклад 3г
- 5 Сполуку Прикладу 3г отримували за аналогією із Прикладом 3б. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 2г (440 мг, 1,4 ммоль) та НСІ (8 мл, 1N розчин в діоксані) в діоксані (4 мл).
Отримували: 400 мг



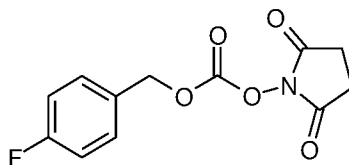
ВЕРХ-МС;Метод: Z011_S03; R _t [хв]: 0,16	МС:223 (M+H) ⁺
--	---------------------------

- Приклад 3д
- 10 Сполуку Прикладу 2д (120 мг; 0,69 ммоль) змішували з хлоридом водню в діоксані (4N; 10 мл), та суміш перемішували при температурі навколишнього середовища на протязі 16 г. Суміш випарювали в вакуумі, та залишок (110 мг) застосовували без подальшої очистки.



ВЕРХ-МС (Z011_S03): R _t [хв]: 0.51	МС: 219 (M+H) ⁺
---	----------------------------

- 15 Приклад 4а
- 20 Суміш із (4-фторфеніл)-метанолу (3,0 г, 23,8 ммоль) та N, N'-дисукуцинимідкарбонату (6,1 г, 23,8 ммоль) з 4-диметиламінопіридином (1,1 г, 9,0 ммоль) в ДХМ (30 мл) та ацетонітрилі (30 мл) перемішували на протязі 16 г при температурі навколишнього середовища. Після додавання більшої кількості ДХМ, суміш екстрагували з використанням води, соляної кислоти (0,5 N) та водного розчину Na₂CO₃ (1 N), водні фази екстрагували з використанням ДХМ, та органічні фази сушили над MgSO₄. Після випарювання у вакуумі, залишок перемішували з диетилефіром та випарювали. Отриману тверду речовину знову перемішували з диетилефіром, фільтрували, сушили у вакуумі, та застосовували без подальшої очистки. Отримана кількість: 4,7 г.

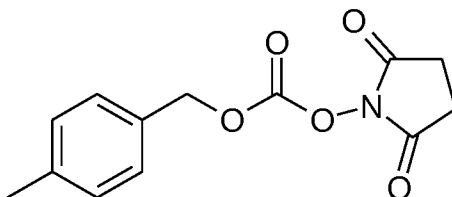


ВЕРХ-МС (Метод): Z018_S04 R _t [хв]: 0,94	МС: 267 (M+H) ⁺
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 2,81 (с, 4 H); 5,39 (с, 2 H); 7,27 (т, J=8,30 Гц, 2 H); 7,53 (т, J=646 Гц, 2 H)	

Приклад 4б

- 5 Сполуку Прикладу 4б отримували за аналогією із Прикладом 4а. Вихідні матеріали: п-толілметанол (10,0 г, 81,9 ммоль), N,N'-дисукцинимідкарбонат (21,0 г, 81,6 ммоль), 4-диметиламінопіридин (1,5 г, 12,3 ммоль) в ДХМ (100 мл) з АЦН (100 мл).

Отримували: 17,1 г

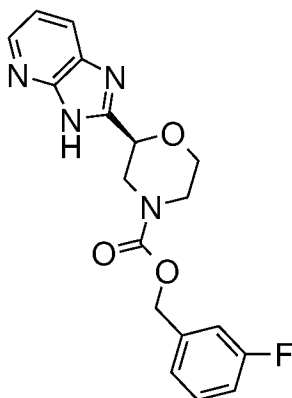


ВЕРХ-МС (Метод): Z018_S04 R _t [хв]: 0,98	МС: 296 (M+H+MeOH) ⁺
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 2,32 (м, 3H); 2,80 (с, 4 H); 5,34 (с, 2 H); 7,24 (д, J=7,98 Гц, 2 H); 7,34 (д, J=8,11 Гц, 2 H)	

- 10 Примірні варіанти здійснення

Приклад 1

- 15 (3-Фторфеніл)-метанол (95,5 мг; 0,76 ммоль) та КДІ (123 мг; 0,76 ммоль) змішували разом в ДМФ (3 мл); реакційну суміш нагрівали при температурі 50 °С протягом 30 хвилин; потім послідовно додавали сполуку Прикладу 3б (70 мг; 0,25 ммоль) та ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль), і реакційну суміш перемішували 17 годин при 50 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і залишок розводили з використанням 1 мл суміші МеОН/вода (1/1) перед фільтруванням, та розділяли за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували 45 мг бажаної сполуки.



Приклад 1

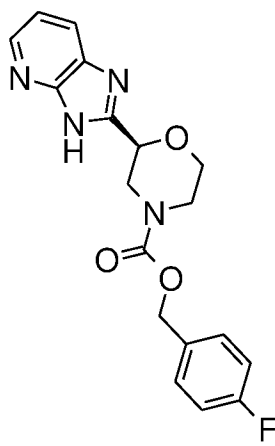
ВЕРХ-МС; Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 0,99	МС: 357 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ; Метод: I_C4_30_МЕОН_NH ₃ _001	R _t [хв]: 2,60
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 3,02-3,23 (м, 1 H); 3,73 (пд, J=11,37, 2,72 Гц, 1 H); 3,89 (уш. д, J=11,66 Гц, 1 H); 4,02 (уш. д, J=11,41 Гц, 1 H); 4,30 (уш. д, J=13,31 Гц, 1 H); 4,84 (пд, J=10,01, 2,66 Гц, 1 H); 5,12-5,20 (м, 2 H); 7,13-7,27 (м, 4 H); 7,43 (пд, J=7,98, 6,21 Гц, 1 H); 7,93 (уш. д, J=7,60 Гц, 1 H); 8,33 (пд, J=4,75, 1,20 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Приклад 2

Сполуку Прикладу 2 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 3б (70 мг; 0,25 ммоль), (4-фторфеніл)-метанол (82,3 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

5 Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Отримували: 50 мг



Приклад 2

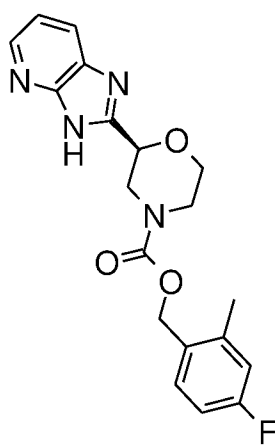
ВЕРХ-МС:Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 0,98	МС: 357 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_EtOH_NH_001	R _t [хв]: 2,61
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 3,03-3,22 (м, 1 H); 3,67-3,77 (м, 1 H); 3,87 (уш. д, J=13,64 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,37 Гц, 1 H); 4,28 (уш. д, J=12,63 Гц, 1 H); 4,82 (пд, J=10,11, 2,78 Гц, 1 H); 5,09-5,16 (м, 2 H); 7,17-7,24 (м, 3 H); 7,47 (пд, J=8,46, 5,68 Гц, 2 H); 7,93 (уш. д, J=6,82 Гц, 1 H); 8,33 (d, J=3,79 Гц, 1 H); 12,99 (уш. с, 1 H)	

10 Приклад 4

Сполуку Прикладу 4 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 3б (70 мг; 0,25 ммоль), (4-фтор-2-метилфеніл)-метанол (106 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

15 Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Отримували: 35 мг

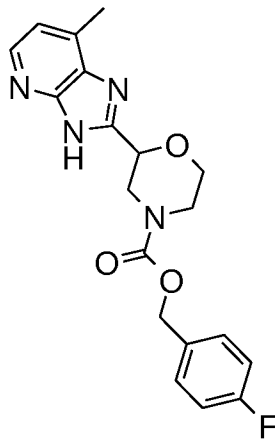


Приклад 4

ВЕРХ-МС: Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 1,04	МС: 371 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 2,58
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 2,34 (с, 3 H); 3,04-3,21 (м, 1 H); 3,71 (br t, J=10,39 Гц, 1 H); 3,85 (уш. д, J=13,31 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,15 Гц, 1 H); 4,25 (уш. с, 1 H); 4,81 (пд, J=10,08, 2,98 Гц, 1 H); 5,08-5,16 (м, 2 H); 6,98-7,11 (м, 2 H); 7,22 (пд, J=7,98, 4,82 Гц, 1 H); 7,39 (пд, J=8,36, 6,21 Гц, 1 H); 7,92 (уш. д, J=7,48 Гц, 1 H); 8,32 (пд, J=4,69, 1,14 Гц, 1 H); 13,00 (уш. с, 1 H)	

Приклад 5

Суміш із продукту Прикладу 3д (50 мг; 0,17 ммоль), Прикладу 4а (50 мг; 0,19 ммоль), та ТЕА (100 мкл; 0,72 ммоль) в ТГФ (4 мл) та ацетонітрилі (4 мл) нагрівали до появи конденсату, і перемішували при температурі навколишнього середовища без додаткового нагрівання на протязі 30 хв. Суміш випарювали в вакуумі, та залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, в результаті чого отримували 35,7 мг бажаного продукту.



Приклад 5

ВЕРХ-МС (004_CA10): R _t [хв]: 0,65	МС: 371 (M+H) ⁺
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч.: 2,52-2,55 (м, 3 H); 2,99-3,22 (м, 1 H); 3,45-3,77 (м, 2 H); 3,88 (уш. д, J=13,56 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,53 Гц, 1 H); 4,26 (уш. д, J=12,29 Гц, 1 H); 4,79 (пд, J=10,20, 2,85 Гц, 1 H); 5,08-5,17 (м, 2 H); 7,04 (пд, J=4,82, 0,63 Гц, 1 H); 7,20 (т, J=8,36 Гц, 2 H); 7,46 (т, J=6,13 Гц, 2 H); 8,18 (д, J=4,82 Гц, 1 H)	

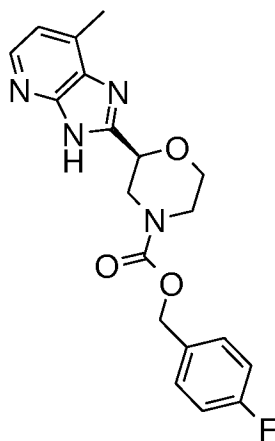
Зразок продукту Прикладу 5 (34 мг) відділяли за допомогою хіральної хроматографії (НФХ), щоб отримати сполуку Прикладу 6.

Препаративні умови:

Колонка	Chiralpak® IG_10 × 250 мм_5 мкм
Розчинники:	
scCO ₂	60 %
MeOH 20 mM NH ₃	40 %
Регулятор зворотного тиску	120 бар
Температура	40 °C
Швидкість потоку	10 мл/хв
Концентрація проби	6 мг/мл
Розчинник проби	MeOH:ДХМ 1:1
Об'єм введеної проби	300 мкл
Довжина хвилі детектора	220 нм
Пристрій	Mini Gram

Приклад 6

Отримували: 16 мг



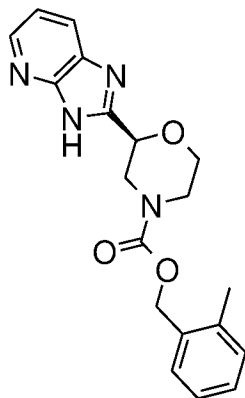
Приклад 6

Хіральна НФХ, Метод: IG_40_MEOH_NH ₃ _001	R _t : 3,61 хв
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 2,52-2,54 (м, 3 H); 3,08-3,25 (м, 1 H); 3,35-3,47 (м, 1 H); 3,71 (br t, J=10,61 Гц, 1 H); 3,88 (уш. д, J=13,14 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=10,86 Гц, 1 H); 4,26 (уш. д, J=11,87 Гц, 1 H); 4,79 (уш. д, J=8,34 Гц, 1 H); 5,09-5,16 (м, 2 H); 7,03 (d, J=4,80 Гц, 1 H); 7,20 (т, J=8,84 Гц, 2 H); 7,46 (пд, J=8,46, 5,68 Гц, 2 H); 8,18 (уш. д, J=4,04 Гц, 1 H); 12,98 (уш. с, 1 H)	

5 Приклад 8

Сполуку Прикладу 8 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 3б (70 мг; 0,25 ммоль), о-толіл-метанол (92,6 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

10 Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували: 38 мг.



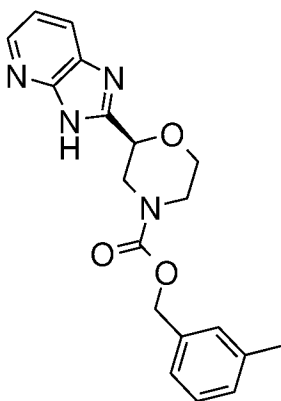
Приклад 8

ВЕРХ-МС: Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 1,03	МС: 353 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 3,14
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 2,32 (с, 3 H); 3,03-3,22 (м, 1 H); 3,66-3,78 (м, 1 H); 3,87 (уш. д, J=13,56 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,41 Гц, 1 H); 4,17-4,37 (м, 1 H); 4,82 (пд, J=10,08, 2,98 Гц, 1 H); 5,15 (d, J=1,77 Гц, 2 H); 7,17-7,27 (м, 4 H); 7,34 (d, J=7,35 Гц, 1 H); 7,92 (уш. д, J=7,48 Гц, 1 H); 8,32 (пд, J=4,63, 1,08 Гц, 1 H); 13,00 (уш. с, 1 H)	

Приклад 9

15 Сполуку Прикладу 9 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 3б (70 мг; 0,25 ммоль), м-толілметанол (91,2 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували 49 мг.



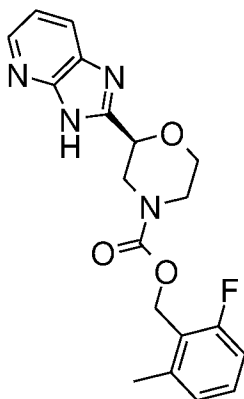
Приклад 9

ВЕРХ-МС (Метод): Z003_S05; R _t [хв]: 1,04;	МС: 353 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_ MeOH_ NH ₃ _ 001	R _t [хв]: 3.17
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 2,30-2,40 (м, 3 H); 3,00-3,22 (м, 1 H); 3,41-3,76 (м, 1 H); 3,88 (уш. д, J=13,56 Гц, 1 H); 4,02 (уш. д, J=11,15 Гц, 1 H); 4,29 (уш. д, J=13,18 Гц, 1 H); 4,82 (пд, J=10,14, 2,91 Гц, 1 H); 5,06-5,14 (м, 2 H); 7,13-7,29 (м, 5 H); 7,92 (уш. д, J=7,48 Гц, 1 H); 8,32 (пд, J=4,69, 1,14 Гц, 1 H); 13,00 (уш. с, 1 H)	

Приклад 10

Сполуку Прикладу 10 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 3б (70 мг; 0,25 ммоль), (2-фтор-6-метилфеніл)-метанол (106 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували: 25 мг.



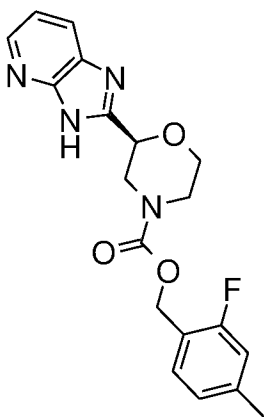
Приклад 10

ВЕРХ-МС (Метод): Z003_S05; R _t [хв]: 1,03	МС: 371 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_20_ MeOH_ NH ₃ _ 001	R _t [хв]: 2,68
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 2,40 (с, 3 H); 3,03-3,20 (м, 1 H); 3,61-3,76 (м, 1 H); 3,82 (уш. с, 1 H); 3,98 (уш. с, 1 H); 4,18 (уш. с, 1 H); 4,79 (уш. д, J=7,86 Гц, 1 H); 5,17-5,23 (м, 2 H); 7,03-7,12 (м, 2 H); 7,21 (пд, J=7,92, 4,75 Гц, 1 H); 7,32 (пд, J=7,86, 6,21 Гц, 1 H); 7,92 (уш. д, J=6,72 Гц, 1 H); 8,32 (уш. д, J=4,06 Гц, 1 H); 12,98 (уш. с, 1 H)	

Приклад 11

Сполуку Прикладу 11 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 3б (70 мг; 0,25 ммоль), (2-фтор-4-метилфеніл)-метанол (106 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували: 49 мг.



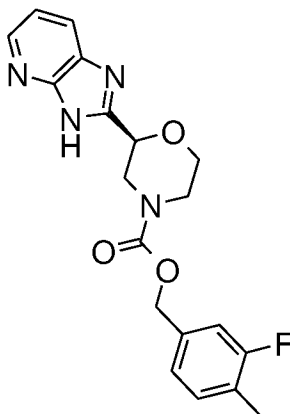
Приклад 11

ВЕРХ-МС (Метод): Z003_S05; R _t [хв]: 1,06	МС: 371 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30 MeOH NH ₃ 001	R _t [хв]: 2,89
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 2,25-2,34 (м, 3 H); 3,01-3,20 (м, 1 H); 3,39-3,75 (м, 1 H); 3,76-3,91 (м, 1 H); 4,01 (уш. д, J=9,76 Гц, 1 H); 4,16-4,35 (м, 1 H); 4,80 (пд, J=10,27, 2,91 Гц, 1 H); 5,10-5,19 (м, 2 H); 7,00-7,12 (м, 2 H); 7,22 (пд, J=7,98, 4,69 Гц, 1 H); 7,37 (т, J=7,86 Гц, 1 H); 7,92 (уш. д, J=7,35 Гц, 1 H); 8,32 (пд, J=4,63, 1,08 Гц, 1 H); 13,00 (уш. с, 1 H)	

Приклад 12

Сполуку Прикладу 12 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 3б (70 мг; 0,25 ммоль), (3-фтор-4-метил-феніл)-метанол (106 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували 38 мг.



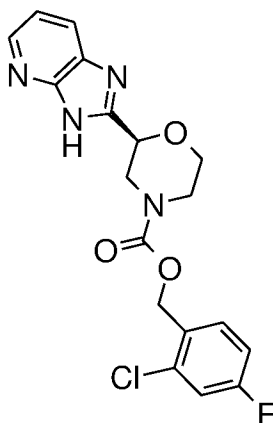
Приклад 12

ВЕРХ-МСМетод): Z003_S05; R _t [хв]: 1,06	МС: 371 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30 MeOH NH ₃ 001	R _t [хв]: 2,85
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 2,23 (с, 3 H); 3,05-3,25 (м, 1 H); 3,72 (пд, J=11,31, 2,65 Гц, 1 H); 3,88 (уш. д, J=13,14 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,12 Гц, 1 H); 4,28 (уш. д, J=13,39 Гц, 1 H); 4,82 (пд, J=10,10, 2,78 Гц, 1 H); 5,06-5,15 (м, 2 H); 7,12-7,31 (м, 4 H); 7,93 (уш. д, J=7,33 Гц, 1 H); 8,33 (д, J=3,54 Гц, 1 H); 12,99 (уш. с, 1 H)	

10 Приклад 13

Сполуку Прикладу 13 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 3б (70 мг; 0,25 ммоль), (2-хлор-4-фторфеніл)-метанол (121,7 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

15 Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували: 52 мг.



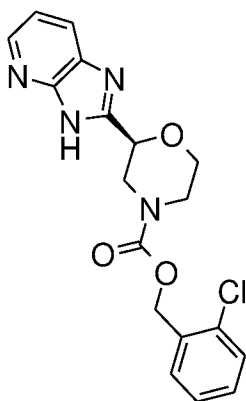
Приклад 13

ВЕРХ-МС (Метод): Z003_S05; R _t [хв]: 1,06	МС: 391 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 2,81
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 3,07-3,25 (м, 2 H); 3,67-3,78 (м, 1 H); 3,86 (уш. д, J=13,14 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,12 Гц, 1 H); 4,26 (уш. д, J=13,39 Гц, 1 H); 4,83 (пд, J=9,98, 2,65 Гц, 1 H); 5,15-5,23 (м, 2 H); 7,20-7,29 (м, 2 H); 7,50 (пд, J=8,84, 2,53 Гц, 1 H); 7,61 (т, J=6,91 Гц, 1 H); 7,92 (уш. д, J=7,83 Гц, 1 H); 8,33 (д, J=3,54 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Приклад 14

Сполуку Прикладу 14 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 3б (70 мг; 0,25 ммоль), (2-хлорфеніл)-метанол (108 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували: 54 мг.



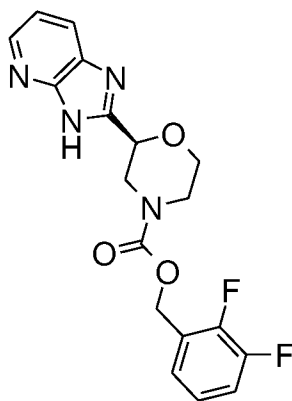
Приклад 14

ВЕРХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 1,04	МС: 373 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 3,46
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 3,04-3,24 (м, 1 H); 3,73 (пд, J=11,31, 2,47 Гц, 1 H); 3,89 (уш. д, J=13,18 Гц, 1 H); 4,02 (уш. д, J=11,41 Гц, 1 H); 4,29 (уш. д, J=13,05 Гц, 1 H); 4,84 (пд, J=10,08, 2,72 Гц, 1 H); 5,17-5,27 (м, 2 H); 7,22 (пд, J=7,98, 4,69 Гц, 1 H); 7,35-7,43 (м, 2 H); 7,46-7,58 (м, 2 H); 7,93 (уш. д, J=7,48 Гц, 1 H); 8,33 (пд, J=4,63, 1,08 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Приклад 15

Сполуку Прикладу 15 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 3б (70 мг; 0,25 ммоль), (2,3-дифторфеніл)-метанол (85,2 мкл мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували: 50 мг.



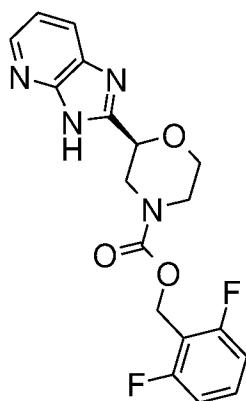
Приклад 15

ВЕРХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 1,00	МС: 375 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 2,36
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 3,04-3,23 (м, 1 H); 3,72 (br t, J=10,33 Гц, 1 H); 3,86 (уш. д, J=13,56 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,15 Гц, 1 H); 4,27 (уш. д, J=12,42 Гц, 1 H); 4,83 (пд, J=10,14, 2,79 Гц, 1 H); 5,19-5,29 (м, 2 H); 7,20-7,47 (м, 4 H); 7,93 (уш. д, J=7,48 Гц, 1 H); 8,33 (пд, J=4,63, 0,95 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Приклад 16

Сполуку Прикладу 16 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (2,6-дифторфеніл)-метанол (84 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували: 56 мг.



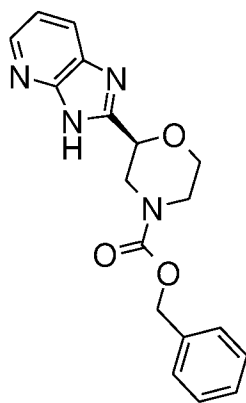
Приклад 16

ВЕРХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 0,98	МС: 375 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 2,28
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 3,10 (уш. с, 1 H); 3,17-3,26 (м, 1 H); 3,70 (уш. с, 1 H); 3,85 (уш. с, 1 H); 4,00 (уш. с, 1 H); 4,21 (уш. с, 1 H); 4,79 (уш. д, J=8,49 Гц, 1 H); 5,17-5,25 (м, 2 H); 7,10-7,23 (м, 3 H); 7,46-7,55 (м, 1 H); 7,92 (уш. д, J=6,72 Гц, 1 H); 8,32 (уш. д, J=4,06 Гц, 1 H); 12,99 (уш. с, 1 H)	

Приклад 17

Сполуку Прикладу 17 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 36 (70 мг; 0,25 ммоль), фенолметанол (78 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували: 26 мг.



Приклад 17

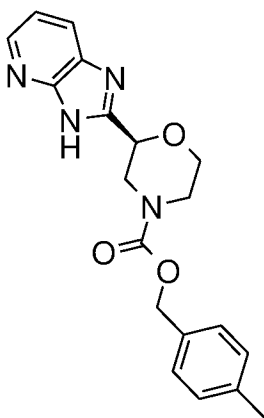
ВЕРХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 0,97	МС: 339 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_MeOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 3,10
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 3,03-3,24 (м, 1 H); 3,72 (пд, J=11,37, 2,60 Гц, 1 H); 3,89 (уш. д, J=13,31 Гц, 1 H); 4,02 (уш. д, J=11,28 Гц, 1 H); 4,30 (уш. д, J=12,93 Гц, 1 H); 4,82 (пд, J=10,14, 3,04 Гц, 1 H); 5,10-5,19 (м, 2 H); 7,22 (пд, J=7,98, 4,82 Гц, 1 H); 7,31-7,42 (м, 5 H); 7,93 (уш. д, J=7,73 Гц, 1 H); 8,33 (пд, J=4,69, 1,27 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Приклад 18

5 Сполуку Прикладу 18 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 36 (70 мг; 0,25 ммоль), п-толілметанол (92,6 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Отримували 25 мг.



Приклад 18

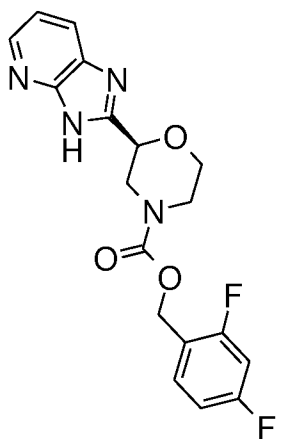
ВЕРХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 1,05	МС: 353 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_EtOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 3,61
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 2,28-2,33 (м, 3 H); 3,15 (уш. д, J=12,13 Гц, 2 H); 3,65-3,77 (м, 1 H); 3,87 (уш. д, J=13,14 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=10,61 Гц, 1 H); 4,28 (уш. д, J=13,39 Гц, 1 H); 4,80 (пд, J=10,23, 2,91 Гц, 1 H); 5,05-5,12 (м, 2 H); 7,17-7,31 (м, 5 H); 7,92 (уш. д, J=7,58 Гц, 1 H); 8,32 (д, J=3,54 Гц, 1 H)	

Приклад 19

10 Сполуку Прикладу 19 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (2,4-дифторфеніл)-метанол (84,6 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

15 Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Отримували: 65 мг.



Приклад 19

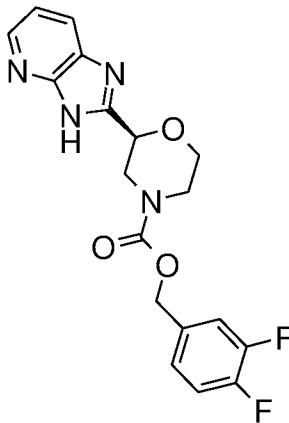
ВЕРХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 1,01	МС: 375 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_МeOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 2,14
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆); δ м.ч.: 3,02-3,22 (м, 1 H); 3,71 (br t, J=10,48 Гц, 1 H); 3,84 (уш. д, J=13,39 Гц, 1 H); 4,00 (уш. д, J=11,37 Гц, 1 H); 4,25 (уш. д, J=9,60 Гц, 1 H); 4,81 (пд, J=10,11, 3,03 Гц, 1 H); 5,11-5,21 (м, 2 H); 7,11 (пд, J=8,59, 2,02 Гц, 1 H); 7,19-7,32 (м, 2 H); 7,52-7,64 (м, 1 H); 7,92 (уш. д, J=7,33 Гц, 1 H); 8,33 (д, J=3,79 Гц, 1 H) 12,97 (уш. с, 1 H)	

Приклад 24

5 Сполуку Прикладу 24 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (3,4-дифторфеніл)-метанол (86,53 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Отримували: 56 мг



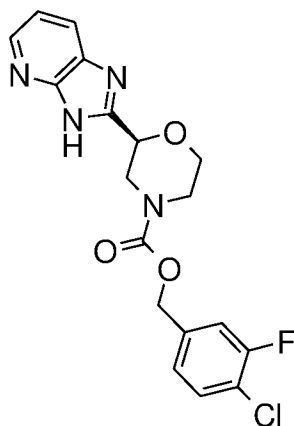
Приклад 24

ВЕРХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 1,01	МС: 375 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_EtOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 2,37
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆); δ м.ч.: 3,05-3,25 (м, 1 H); 3,73 (пд, J=11,34, 2,66 Гц, 1 H); 3,87 (уш. д, J=12,67 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,66 Гц, 1 H); 4,28 (уш. д, J=13,18 Гц, 1 H); 4,83 (пд, J=10,01, 2,91 Гц, 1 H); 5,07-5,17 (м, 2 H); 7,19-7,31 (м, 2 H); 7,40-7,54 (м, 2 H); 7,93 (уш. д, J=7,48 Гц, 1 H); 8,33 (пд, J=4,69, 1,27 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Приклад 25

10 Сполуку Прикладу 25 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (4-хлор-3-фторфеніл)-метанол (90,5 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

15 Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували: 39 мг



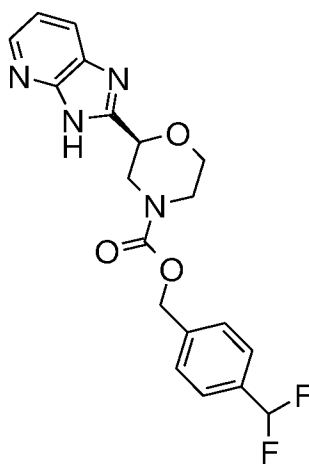
Приклад 25

ВЕРХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 1,06	МС: 391 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_EtOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 3,28
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.д. ; 3,05-3,25 (м, 1 H); 3,42 (уш. с, 1 H); 3,73 (пд, J=11,25, 2,47 Гц, 1 H); 3,88 (уш. с, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,53 Гц, 1 H); 4,28 (уш. д, J=13,43 Гц, 1 H); 4,84 (уш. д, J=7,86 Гц, 1 H); 5,10-5,20 (м, 2 H); 7,19-7,32 (м, 2 H); 7,47 (д, J=9,95 Гц, 1 H); 7,60 (т, J=7,98 Гц, 1 H); 7,93 (уш. д, J=7,35 Гц, 1 H); 8,33 (д, J=3,80 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Приклад 26

Сполуку Прикладу 26 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 36 (70 мг; 0,25 ммоль), [4-(дифторметил)феніл]-метанол (79,9 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Отримували: 74 мг



Приклад 26

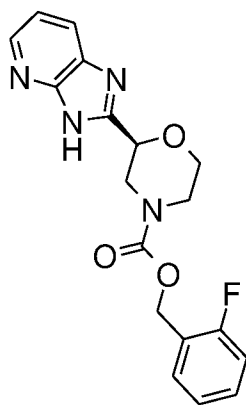
ВЕРХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 0,99	МС: 389 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_EtOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 2,66
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.д.: 3,04-3,24 (м, 1 H); 3,63-3,85 (м, 1 H); 3,85-3,94 (м, 1 H); 4,02 (уш. д, J=11,41 Гц, 1 H); 4,26-4,34 (м, 1 H); 4,84 (пд, J=10,01, 2,66 Гц, 1 H); 5,16-5,25 (м, 2 H); 7,03 (с, 1 H); 7,16-7,24 (м, 1 H); 7,33-7,60 (м, 4 H); 7,93 (уш. д, J=7,73 Гц, 1 H); 8,33 (пд, J=4,69, 1,39 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

10 Приклад 27

Сполуку Прикладу 27 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (2-фторфеніл)-метанол (81,5 мкл; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Отримували: 40 мг



Приклад 27

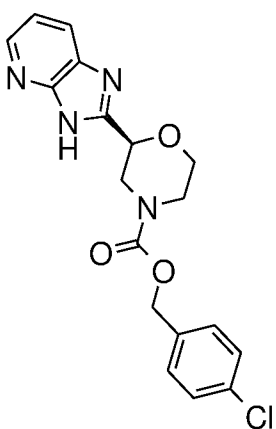
ВЕРХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 0,99	МС: 357 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_ MeOH_ NH ₃ _ 001	R _t [хв]: 2,66
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 3,01-3,21 (м, 1 H); 3,72 (br t, J=10,39 Гц, 1 H); 3,86 (уш. д, J=13,31 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=10,52 Гц, 1 H); 4,27 (уш. д, J=12,29 Гц, 1 H); 4,82 (пд, J=10,14, 2,91 Гц, 1 H); 5,16-5,24 (м, 2 H); 7,19-7,27 (м, 1 H); 7,39-7,53 (м, 2 H); 7,93 (уш. д, J=7,35 Гц, 1 H); 8,33 (д, J=4,70 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Приклад 28

5 Сполуку Прикладу 28 отримували за аналогією із Прикладом 1. Вихідні матеріали: сполука Прикладу 36 (70 мг; 0,25 ммоль), (4-хлор-феніл)-метанол (108 мг; 0,76 ммоль); 1-1'-КДІ (123 мг; 0,76 ммоль); ДІПЕА (0,13 мл; 0,76 ммоль). Розчинник: ДМФ (3 мл).

Сирий продукт, який отримували після обробки, очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Отримували: 44 мг

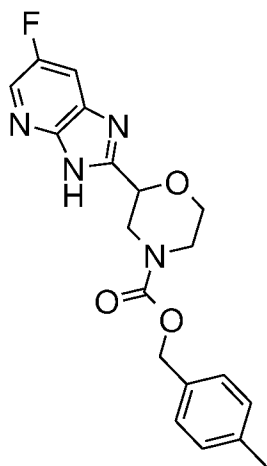


Приклад 28

ВЕРХ-МС, Метод: Z003_S05; R _t [хв]: 1,05	МС: 373 (M+H) ⁺
Хіральна НФХ, Метод: I C4_30_ MeOH_ NH ₃ _ 001	R _t [хв]: 3,52
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 3,05-3,22 (м, 1 H); 3,72 (пд, J=11,34, 2,66 Гц, 1 H); 3,87 (уш. д, J=13,31 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,28 Гц, 1 H); 4,28 (уш. д, J=13,05 Гц, 1 H); 4,83 (пд, J=10,01, 2,91 Гц, 1 H); 5,13 (д, J=2,79 Гц, 2 H); 7,22 (пд, J=7,98, 4,69 Гц, 1 H); 7,44 (с, 4 H); 7,93 (уш. д, J=7,73 Гц, 1 H); 8,33 (пд, J=4,69, 1,27 Гц, 1 H); 13,01 (уш. с, 1 H)	

Приклад 30

10 Суміш Прикладу 3г (200 мг, 0,68 ммоль), сполуку Прикладу 46 (180 мг, 0,68 ммоль) та ТЕА (300 мкл, 2,2 ммоль) в АЦН (5 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища на протязі 0,5 г. Після додавання водного аміаку (конц.) та випарювання, залишок очищали за
 15 допомогою препаративної ВЕРХ (C-18 X-Bridge; 50 °C; H₂O+0,15 % аміак: ацетонітрил = 80:20 → 60:40), в результаті чого отримували 225 мг бажаного продукту.



Сполуку Прикладу 30

ВЕРХ-МС; Метод: Z018_S04; R _t [хв]: 0,97	МС: 371 (M+H) ⁺
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ м.ч.: 2,27-2,33 (м, 4 H); 3,02-3,22 (м, 1 H); 3,66-3,76 (м, 1 H); 3,86 (уш. д, J=13,89 Гц, 1 H); 4,01 (уш. д, J=10,86 Гц, 1 H); 4,27 (уш. д, J=13,39 Гц, 1 H); 4,81 (пд, J=10,11, 3,03 Гц, 1 H); 5,05-5,12 (м, 2 H); 7,15-7,30 (м, 5 H); 7,86 (уш. д, J=8,34 Гц, 1 H); 8,33 (т, J=2,15 Гц, 1 H); 13,18 (уш. с, 1 H)	

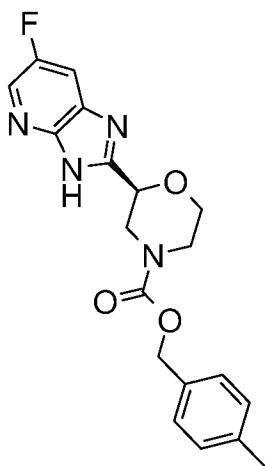
Зразок продукту Прикладу 30 (225 мг) відділяли за допомогою хіральної хроматографії (НФХ), щоб отримати сполуку Прикладу 31.

Препаративні умови:

5

Колонка	CHIRAL ART® Amylose-SA_20 × 250 мм_5 мкм
Розчинники:	
scCO ₂	75 %
MeOH 20 mM NH ₃	25 %
Регулятор зворотного тиску	150 бар
Температура	40 °C
Швидкість потоку	60 мл/хв
Концентрація проби	14 мг/мл
Розчинник проби	MeOH:ДХМ 2:1
Об'єм введеної проби	300 мкл
Довжина хвилі детектора	220 нм
Пристрій	Sepiatec 1 Prep SFC 100

Приклад 31
Отримували: 103 мг



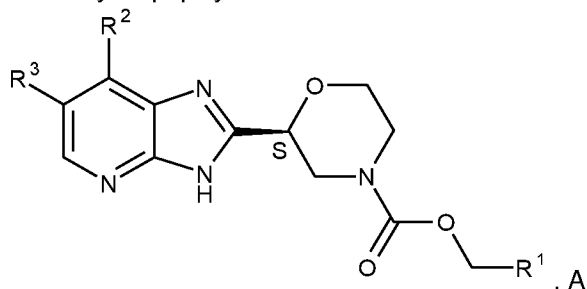
Приклад 31

Хіральна НФХ, Метод: I_SA_25_MeOH_NH ₃ _001	R _t [хв]: 3,53
¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆); δ м.ч.: 2,28-2,33 (м, 4 H); 3,01-3,20 (м, 1 H); 3,66-3,76 (м, 1 H); 3,81-3,96 (м, 1 H); 4,01 (уш. д, J=11,12 Гц, 1 H); 4,27 (уш. д, J=13,14 Гц, 1 H); 4,80 (пд, J=10,11, 3,03 Гц, 1 H); 5,04-5,13 (м, 2 H); 7,18 (d, J=8,08 Гц, 2 H); 7,29 (d, J=7,83 Гц, 2 H); 7,86 (уш. д, J=7,33 Гц, 1 H); 8,33 (т, J=2,15 Гц, 1 H)	

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули А



де

10 R¹ являє собою феніл, який необов'язково заміщений за допомогою від 1 до 3 замісників, вибраних із групи, що складається із фтору, хлору, метилу, етилу, циклопропілу, F₂HC-, FH₂C-, F₃C-;

R² являє собою водень, метил;

R³ являє собою водень, фтор;

15 або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за пунктом 1, причому

R² являє собою водень;

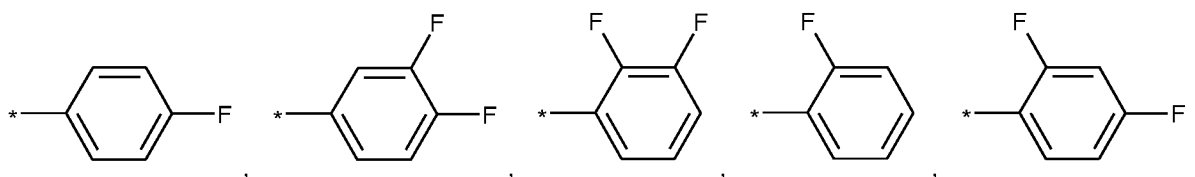
R³ являє собою водень.

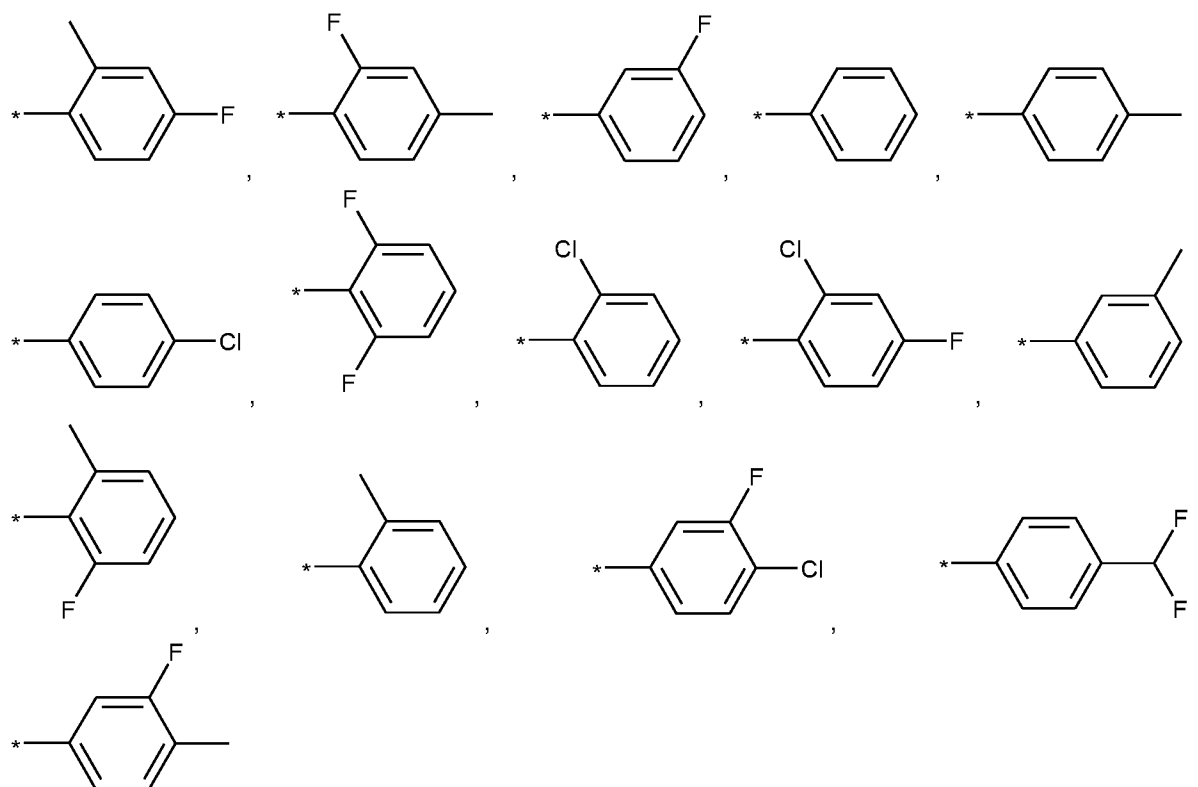
3. Сполука за будь-яким із пунктів 1-2, причому

20 R¹ являє собою феніл, який необов'язково заміщений за допомогою 1 або 2 замісників, вибраних із групи, що складається із фтору, хлору, метилу, F₂HC-.

4. Сполука за будь-яким із пунктів 1-3, причому

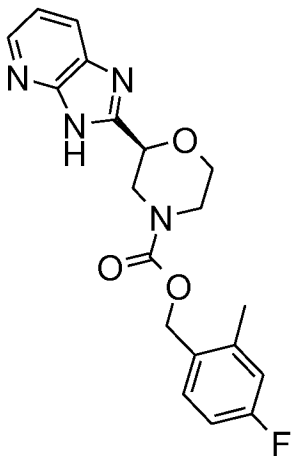
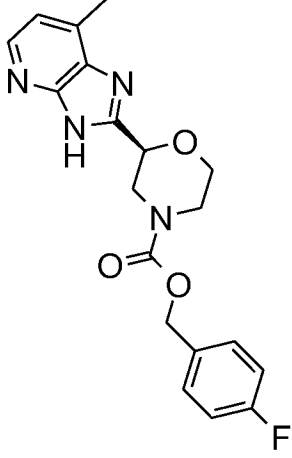
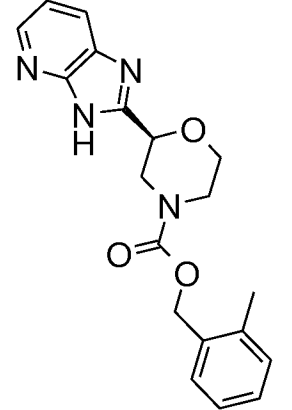
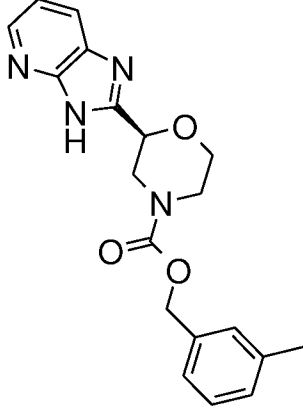
R¹ являє собою

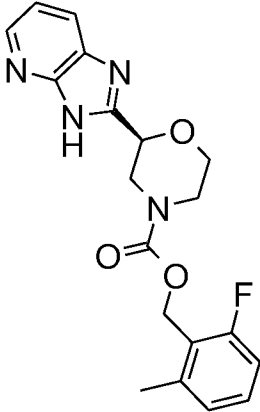
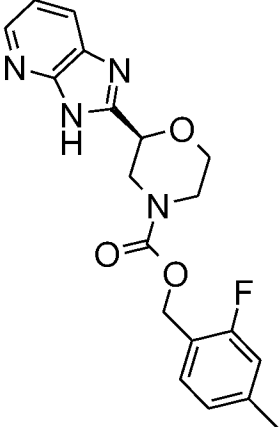
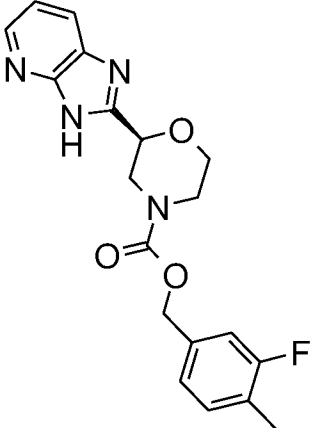
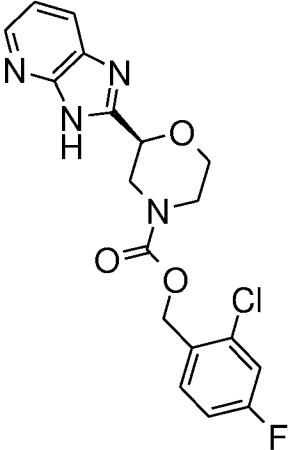


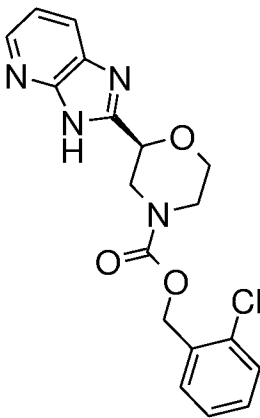
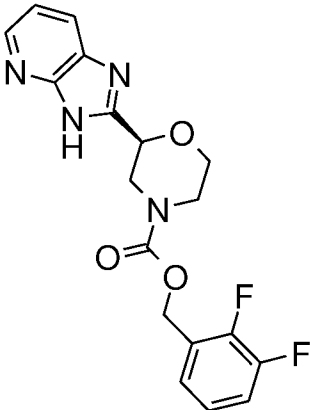
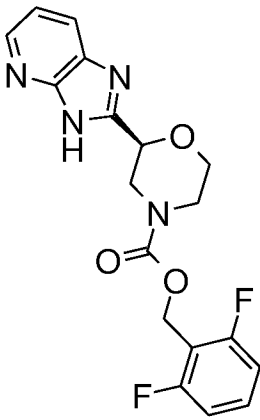
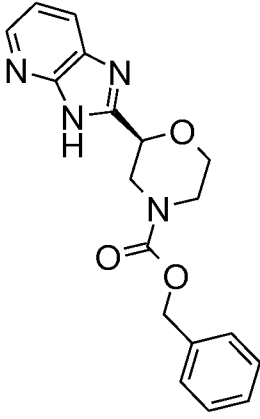


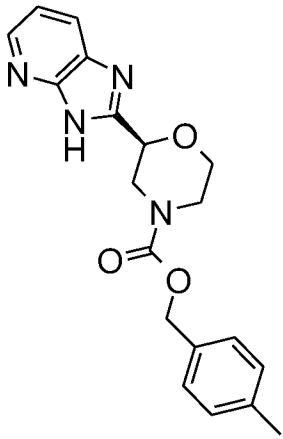
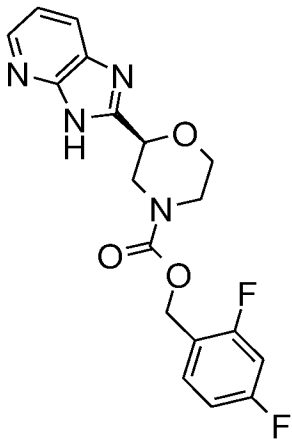
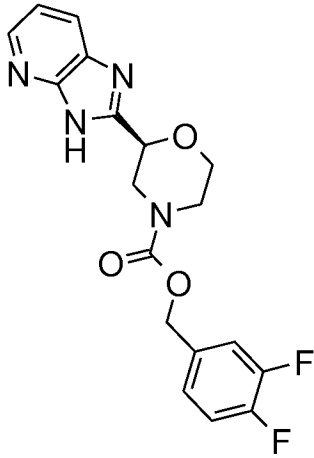
5. 5. Сполука за будь-яким із пунктів 1-4, де сполука являє собою (S)-енантіомер, а саме сполуку, вибрану із групи, що складається із

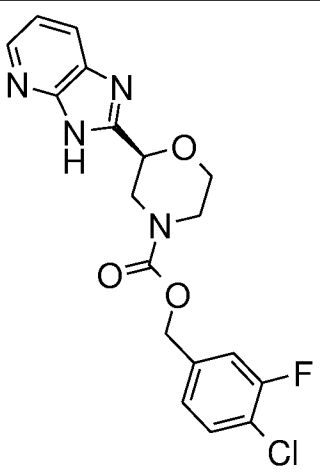
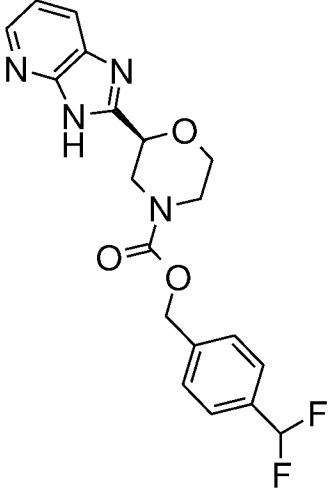
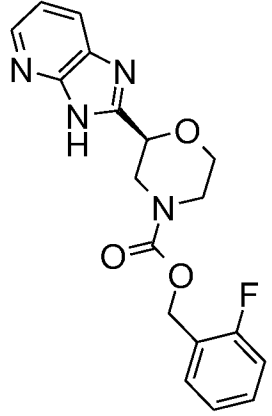
Прикл.	
1	
2	

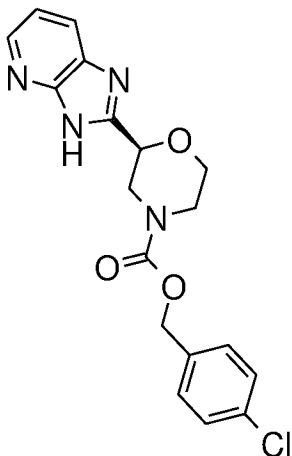
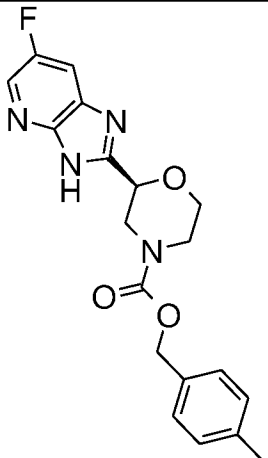
4	
6	
8	
9	

10	
11	
12	
13	

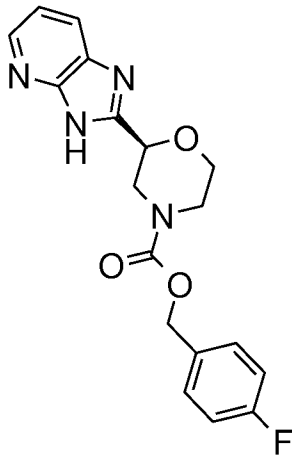
14	 <chem>Clc1ccccc1COC(=O)N2CCOC(C2)c3nc4ccncc4[nH]3</chem>
15	 <chem>Fc1cc(F)ccc1COC(=O)N2CCOC(C2)c3nc4ccncc4[nH]3</chem>
16	 <chem>Fc1cc(F)ccc1COC(=O)N2CCOC(C2)c3nc4ccncc4[nH]3</chem>
17	 <chem>c1ccccc1COC(=O)N2CCOC(C2)c3nc4ccncc4[nH]3</chem>

18	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)COCC(=O)N2CCOC[C@H]2c3nc4ccncc34</chem>
19	 <chem>Fc1cc(F)ccc1COCC(=O)N2CCOC[C@H]2c3nc4ccncc34</chem>
24	 <chem>Fc1cc(F)ccc1COCC(=O)N2CCOC[C@H]2c3nc4ccncc34</chem>

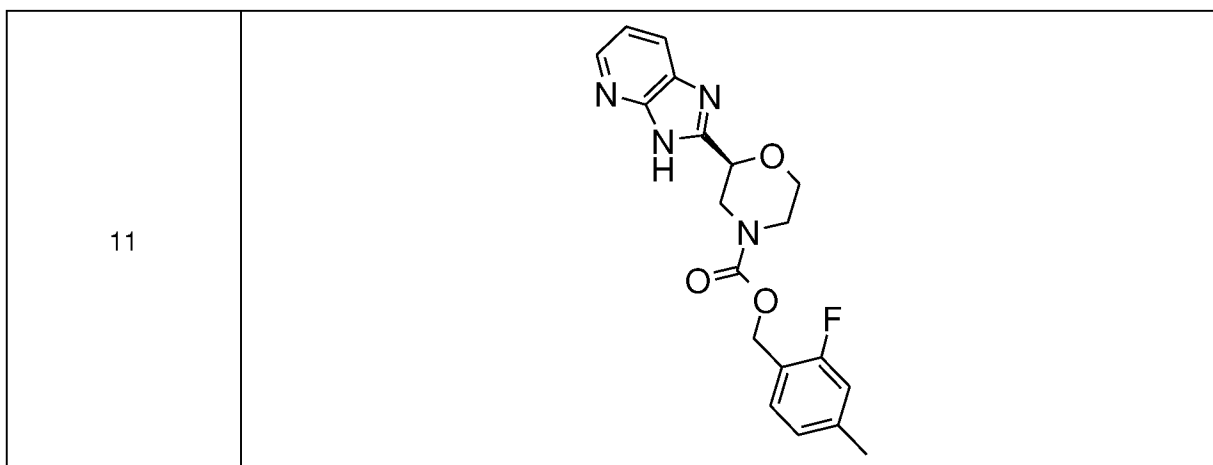
25	 <chem>O=C1CN(C[C@H](N1)c2nc3ccncc3n2)COCc4ccc(F)c(Cl)c4</chem>
26	 <chem>O=C1CN(C[C@H](N1)c2nc3ccncc3n2)COCc4ccc(C(F)F)cc4</chem>
27	 <chem>O=C1CN(C[C@H](N1)c2nc3ccncc3n2)COCc4ccccc4F</chem>

28	
31	

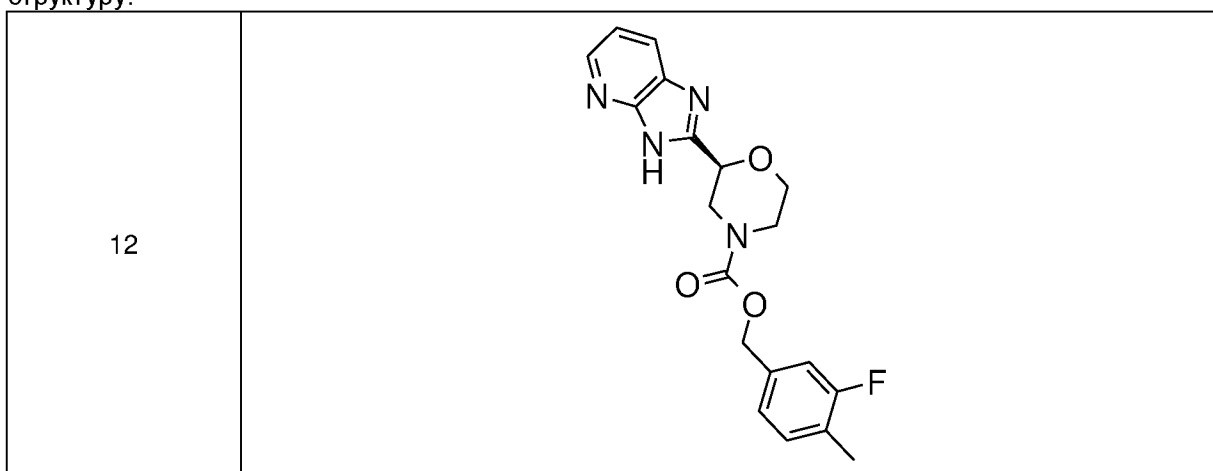
6. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де сполука являє собою (S)-енантіомер, що має структуру:

2	
---	--

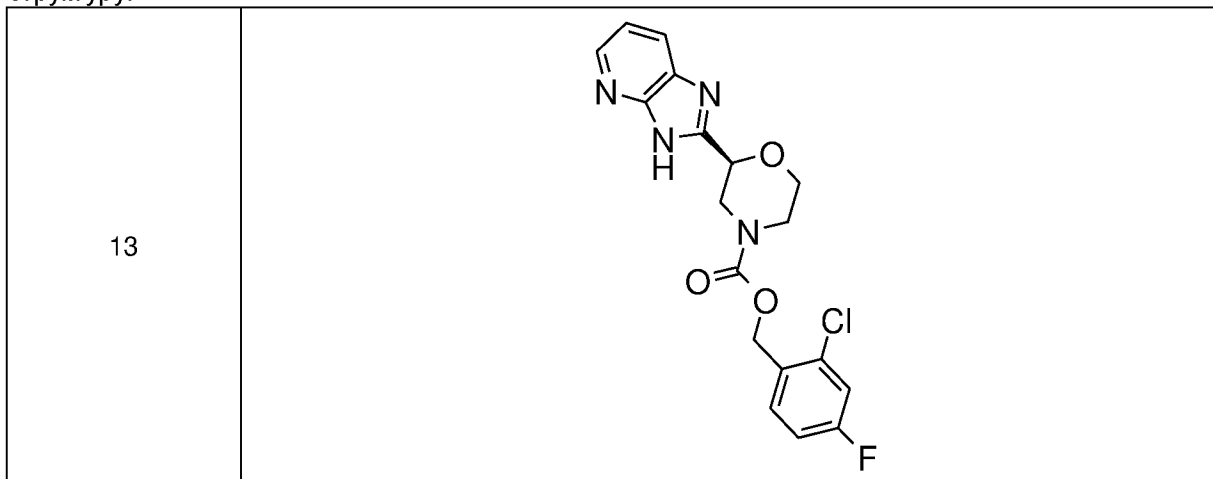
7. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де сполука являє собою (S)-енантіомер, що має структуру:



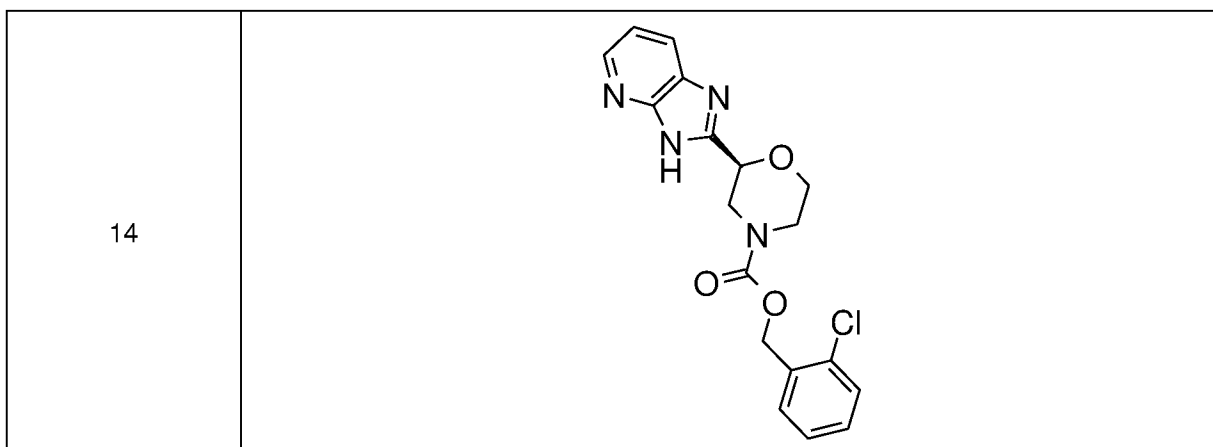
8. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де сполука являє собою (S)-енантіомер, що має структуру:



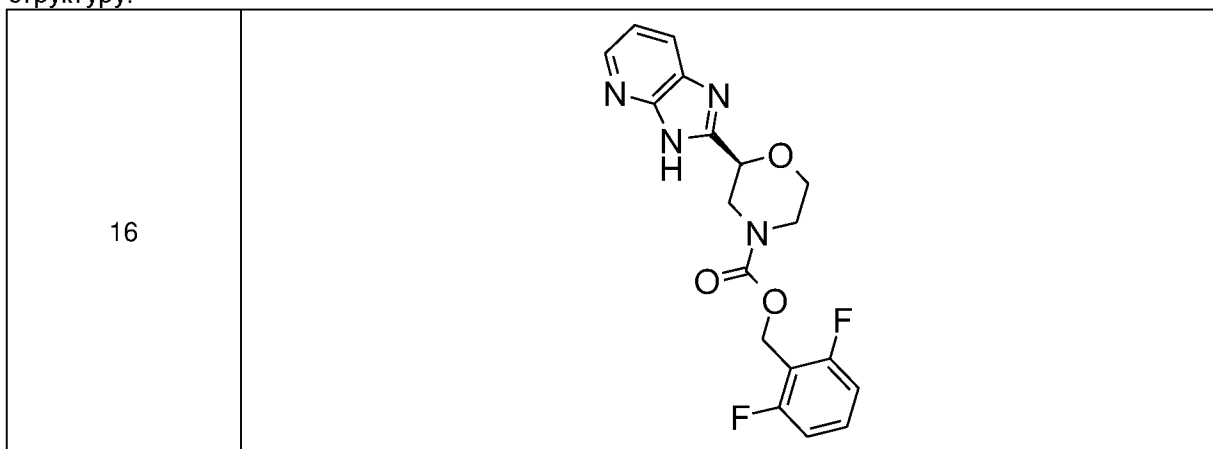
9. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де сполука являє собою (S)-енантіомер, що має структуру:



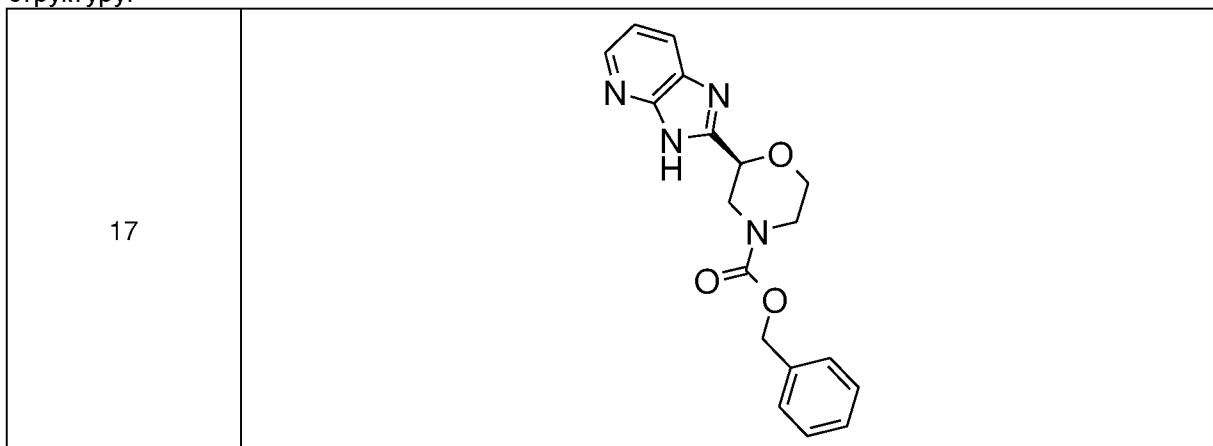
5 10. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де сполука являє собою (S)-енантіомер, що має структуру:



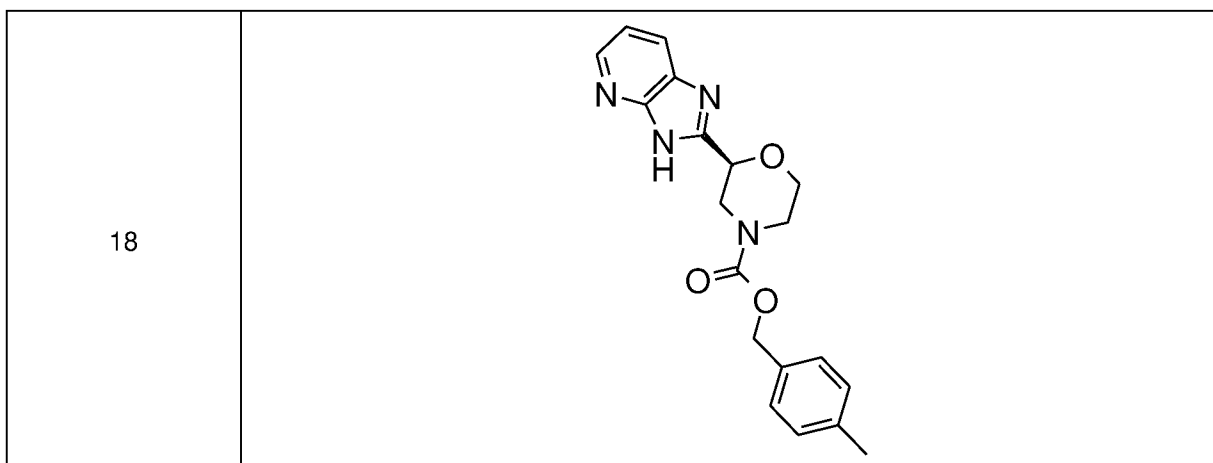
11. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де сполука являє собою (S)-енантіомер, що має структуру:



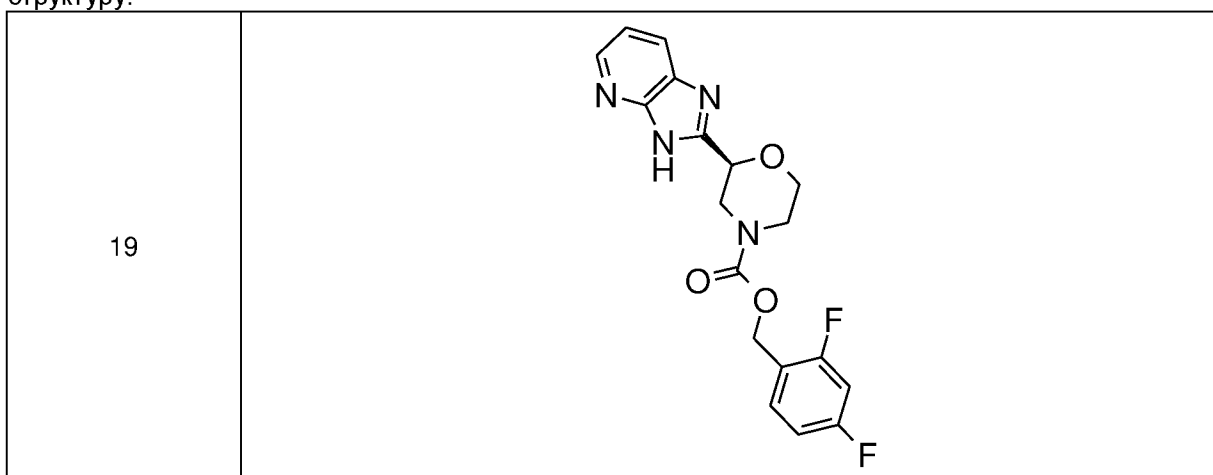
12. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де сполука являє собою (S)-енантіомер, що має структуру:



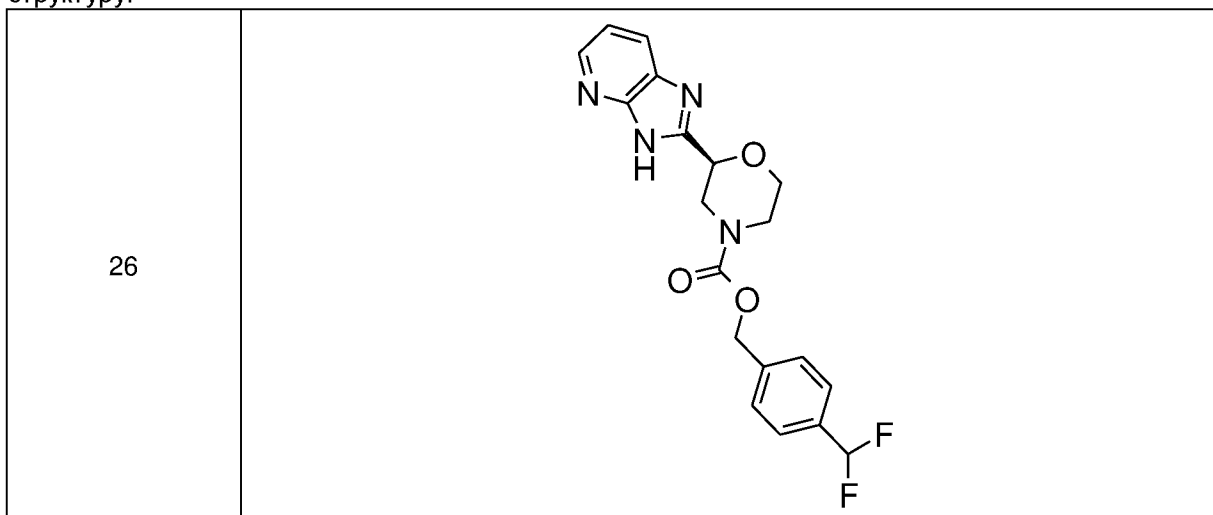
5 13. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де сполука являє собою (S)-енантіомер, що має структуру:



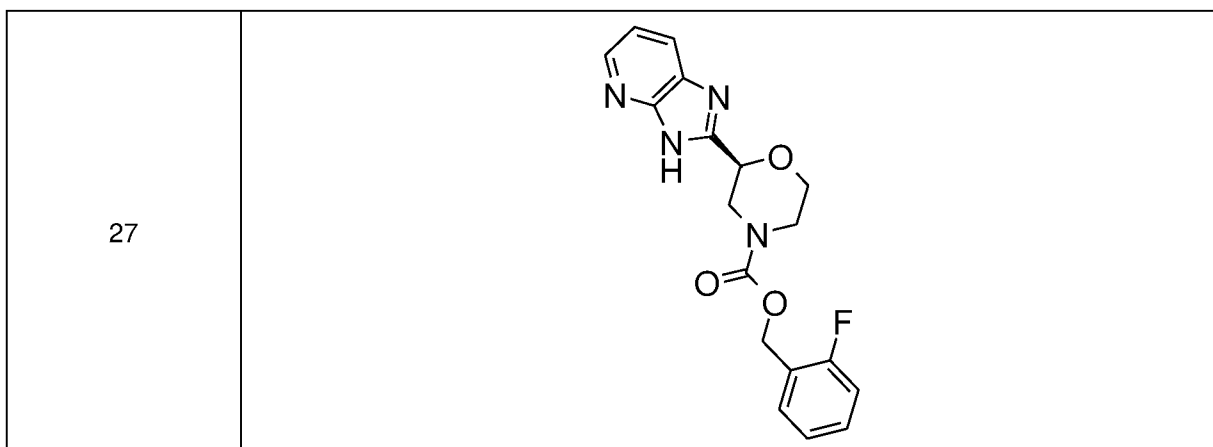
14. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де сполука являє собою (S)-енантіомер, що має структуру:



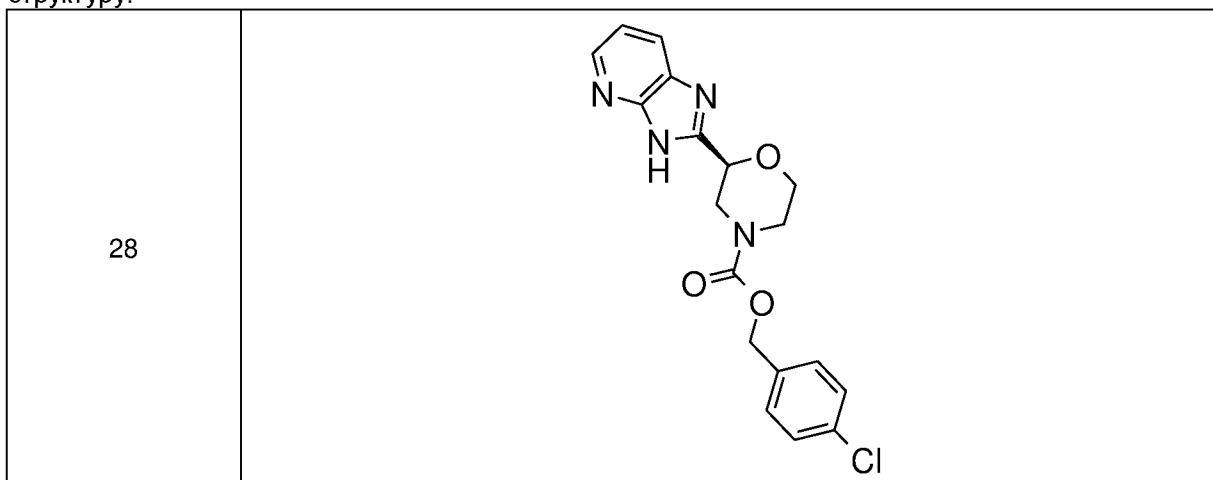
15. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де сполука являє собою (S)-енантіомер, що має структуру:



5 16. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де сполука являє собою (S)-енантіомер, що має структуру:



17. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де сполука являє собою (S)-енантіомер, що має структуру:



18. Сполука за будь-яким із пунктів 1-17 у формі фармацевтично прийнятної солі.

19. Сполука за будь-яким із пунктів 1-18, призначена для застосування як лікарського засобу.

5 20. Сполука за будь-яким із пунктів 1-18 для застосування при лікуванні та/або профілактиці біполярного розладу I типу депресивної, гіпоманіакальної, маніакальної та змішаної форми; біполярного розладу II типу; депресивних розладів, великого депресивного розладу з або без супроводжуючого тривожного дистресу, змішаних проявів, меланхолічних проявів, атипічних проявів, відповідних настрою психотичних проявів, невідповідних настрою психотичних проявів, кататонії.

10 21. Сполука за пунктом 20 для застосування, де депресивний розлад вибирають із групи, яка містить одиничний депресивний епізод або рекурентний великий депресивний розлад, невеликий депресивний розлад, депресивний розлад з післяпологовим початком, депресивні розлади з психотичними симптомами.

15 22. Сполука для застосування будь-яким із пунктів 19-21, яка **відрізняється** тим, що сполуку приймають на додаток до лікування іншим антидепресантом.

23. Сполука для застосування будь-яким із пунктів 19-22, яка **відрізняється** тим, що сполуку приймають на додаток до поведінкової терапії.

20 24. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пунктів 1-18 в суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем та/або носієм.