



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 125519

(13) C2

(51) МПК

C07D 491/056 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- (21) Номер заявки: **a 2019 01971**
- (22) Дата подання заявки: **28.07.2017**
- (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **14.04.2022**
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/368,526**
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **29.07.2016**
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **27.08.2019, Бюл.№ 16**
- (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **13.04.2022, Бюл.№ 15**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2017/044517, 28.07.2017**
- (72) Винахідник(и):
**Хананія Талін Дж. (US),
Хеффернан Мішел Л.Р. (US),
Джонс Філіп Глін (US),
Се Лінхун (US)**
- (73) Володілець (володілці):
**СУНОВІОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНК.,
84 Waterford Drive, Marlborough, MA 01752, United States of America (US)**
- (74) Представник:
Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167

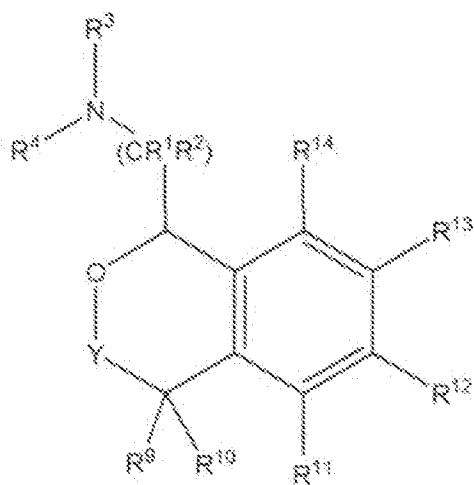
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 4, 500, 543 A, 19.02.1985
US 3, 438, 995 A, 15.04.1969
Pubchem, (07.02.2007), Database accession no. 12175079, XP055471109 [A] 1, 3-4, 7, 9, 35-36, 48, 71-72 *, compound listed *
LISA A. BONNER ET AL, "Mapping the Catechol Binding Site in Dopamine D1 Receptors: Synthesis and Evaluation of Two Parallel Series of Bicyclic Dopamine Analogues", CHEMMEDCHEM, DE, (20110606), vol. 6, no. 6, doi:10.1002/cmdc.201100010, ISSN 1860-7179, pages 1024 - 1040, XP055666214 [X] 1-7,18,19,25-29 * figure 2-compound 1a * [A] 8-17,20-24,30-36 JP H05 70453 A, 23.03.1993
BRUNO MACCHIA ET AL, "Conformationally restrained analogs of sympathomimetic catecholamines. Synthesis, conformational analysis and adrenergic activity of isochroman derivatives", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, (19931001), vol. 36, no. 21, doi:10.1021/jm00073a006, ISSN 0022-2623, pages 3077 - 3086, XP055666381 [X] 1-7,18,19 * scheme 1; page 3078 * [A] 8-17,20-36
DE NINNO M P ET AL, "SYNTHESIS AND DOPAMINERGIC ACTIVITY OF 3-SUBSTITUTED 1-(AMINOMETHYL)-3,4-DIHYDRO-5,6-DIHYDROXY-1H-2-BENZOPYRANS: CHARACTERIZATION OF AN AUXILIARY BINDING REGION IN THE D1 RECEPTOR", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, (19910101), vol. 34, no. 8, doi:10.1021/JM00112A034, ISSN 0022-2623, pages 2561 - 2569, XP002528845 [X] 1-7,18,19,25 * compounds 9, 11, 13, 34-38, 43 * [A] 8-17,20-24,26-36
WO 96/38435 A1, 05.12.1996
GB 1 552 004 A, 05.09.1979
US 4 021 451 A, 03.05.1977
DE 26 24 693 A, 14.07.1977
NOZAWA, TATSUTSUGU ET AL, "Benzopyran derivatives as inhibitors for the formation of active oxygen", CAPLUS, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 1989:553630, URL: STN, XP002797488 [X] 1-7,18,19,25 * abstract *
KUMAR, ASHOK ET AL, "Catecholamines in a semi-rigid framework: synthesis and biological activities of N-substituted 1-aminomethyl-5,6- and 6,7-dihydroxyisochromans", CAPLUS, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 1988:5769, URL: STN, XP002797489 [X] 1-7,18,19,25 * abstract * [A] 8-17,20-24,26-36
WO 2011/069063 A2, 09.06.2011
WO 2005/111025 A1, 24.11.2005

UA 125519 C2

(54) СПОЛУКИ І КОМПОЗИЦІЇ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Описані сполуки формули (I)



I

і фармацевтичні композиції, які містять дані сполуки. Описані способи лікування неврологічних або психіатричних захворювань і розладів у потребуючого цього суб'єкта.

Даний винахід стосується 1-амінометилізохроманових сполук і фармацевтичних композицій, що їх містять, для лікування захворювань і розладів центральної нервової системи. Дані захворювання і розлади включають депресію, біполярний розлад, біль, шизофренію, obsесивно-компульсивний розлад, психостимуляцію, залежність, соціальний розлад, розлад дефіциту уваги з гіперактивністю, тривожний розлад, аутизм, когнітивне порушення або нейропсихіатричний симптом, такий як апатія, депресія, тривога, когнітивне порушення, психоз, агресія, збудження, порушення самоконтролю і порушення сну при неврологічних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера або Паркінсона.

Усі публікації, патенти, патентні заявки і інші посилання, цитовані в даній заявці, включені в цей винахід за допомогою посилання у всій своїй повноті для всіх цілей і, до деякої міри, як якби кожна окрема публікація, патент, патентна заявка або інше посилання були конкретно і індивідуально показані як включені за допомогою посилання у всій своїй повноті для всіх цілей. Цитування посилання в даному винаході не слід розуміти як допущення того, що воно являє собою попередній рівень техніки даного винаходу.

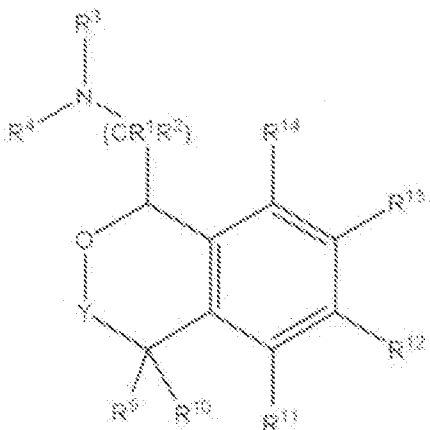
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ДАНОГО ВІНАХОДУ

Захворювання і розлади центральної нервової системи уражують великий діапазон популяції з різним ступенем тяжкості. Неврологічні і психіатричні захворювання і розлади включають велику депресію, шизофренію, біполярний розлад, obsесивно-компульсивний розлад (OCD), панічний розлад і посттравматичний стресовий розлад (PTSD), серед інших. Дані захворювання і розлади впливають на мислення, настрій, поведінку і соціальну взаємодію індивіда і можуть значно погіршити щоденну життєдіяльність. Дивіться, наприклад, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (2000) ("DSM-N-TR"); Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed., American Psychiatric Association (2013) ("DSM-5"). Більше того, нейропсихіатричні симптоми, такі як апатія, депресія, тривога, когнітивне порушення, психоз, агресія, збудження, порушення самоконтролю і порушення сну, на даний час визнані як основні патології неврологічних захворювань і розладів, таких як хвороба Альцгеймера або Паркінсона.

Хоча існують лікарські препарати для деяких аспектів даних захворювань, залишається необхідність в ефективній терапії різних неврологічних і психіатричних захворювань і розладів. Наприклад, тоді як нормотиміки, такі як літій і вальпроат, антидепресанти і антипсихотики застосовують для лікування розладів настрою, необхідні більш ефективні терапії, і сучасні антипсихотики можуть бути ефективними в лікуванні позитивних симптомів шизофренії, але бути менш ефективними при негативних і когнітивних симптомах. Крім того, сучасні антидепресанти звичайно є ефективними тільки для частини суб'єктів, що страждають від депресії. Більше того, незважаючи на той факт, що поведінкові і психіатричні симптоми неврологічного захворювання, такого як хвороба Паркінсона і хвороба Альцгеймера, є основними причинами для інституціоналізації суб'єктів, для їх лікування є лише декілька лікарських засобів.

СУТЬ ДАНОГО ВІНАХОДУ

В одному аспекті, даний винахід стосується сполуки формули I



I

або її фармацевтично прийнятної солі,

де:

Y вибраний з прямого зв'язку, -C(R⁵R⁶)- і C(R⁵R⁶)C(R⁷R⁸)-;

R^1, R^2, R^3 і R^4 незалежно вибрані з H, аліфатичного (C_1-C_8) вуглеводню і (C_3-C_6) циклоалкілу, де аліфатичний (C_1-C_8) вуглеводень необов'язково заміщений одним або більше з галогену, гідроксилу, (C_1-C_6) алкокси, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно і ді (C_1-C_6) алкіламіно;

або, узяті разом, R^1 і R^2 можуть утворювати (C_3-C_6) циклоалкіл;

5 R^5 і R^6 незалежно вибрані з H, фтору, (C_1-C_6) алкілу і (C_1-C_6) галогеналкілу;

R^7, R^8, R^9 і R^{10} незалежно вибрані з H, галогену, гідроксилу, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу і (C_1-C_6) алкокси;

10 R^{11}, R^{12}, R^{13} і R^{14} незалежно вибрані з H, галогену, гідроксилу, ціано, аліфатичного (C_1-C_8) вуглеводню, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) алкокси, амінокарбонілу, (C_1-C_6) алкіламінокарбонілу, ді(C_1-C_6) алкіламінокарбонілу, (C_1-C_6) ацилу, (C_1-C_6) галогеналкокси, гідроксі (C_1-C_6) алкілу, карбокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонілу, ацетокси, нітро, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, ді (C_1-C_6) алкіламіно і аміносульфонілу;

або, узяті разом, будь-яка сусідня пара R^{11}, R^{12}, R^{13} і R^{14} може утворювати конденсований 1,3-діоксол, дигідро-1,4-діоксин, дифтор-1,3-діоксол, 2,3-дигідрофуран, необов'язково моно- або 15 дизаміщений фтором, або 2,5-дигідрофуран, необов'язково моно-або дизаміщений фтором.

У даних сполуках і композиціях щонайменше один з $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ і R^{14} є відмінним від водню. Також, якщо тільки один з R^{12} або R^{13} являє собою метокси, то той з R^{11}, R^{12}, R^{13} і R^{14} , що залишився, може не являти собою H. Більше того, коли один або два з R^{11}, R^{12}, R^{13} і R^{14} являють собою метокси, то кожний R^3 і R^4 незалежно вибраний з H і метилу.

20 В іншому аспекті, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку, описану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або середовище.

В іншому аспекті, даний винахід стосується способу лікування неврологічного або психіатричного захворювання або розладу у суб'єкта, який включає введення зазначеному 25 суб'єкту ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції, описаних у даному винаході.

Короткий опис креслень

Фігури 1a і 1b показують вплив репрезентативних сполук даного винаходу на мишей у тесті на примусове плавання.

30 Фігури 2a-2b показують вплив репрезентативних сполук даного винаходу на інгібування HLA, викликані PCR.

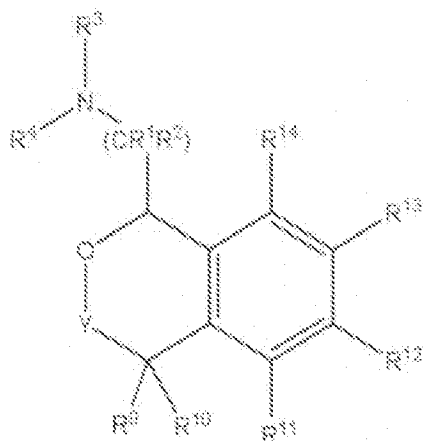
Фігури 3a-3d показують вплив репрезентативних сполук даного винаходу на мишей у тесті на гіперлокомоцію, викликану амфетаміном.

35 Фігури 4a-4c показують вплив репрезентативних сполук даного винаходу на мишей у тесті на підвищення мишей за хвіст.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Способи даного винаходу стосуються застосування сполук і композицій, описаних у даному винаході, для лікування неврологічних або психіатричних захворювань, розладів або порушень. У деяких варіантах здійснення, неврологічне або психіатричне захворювання або розлад являє 40 собою депресію, біполярний розлад, біль, шизофренію, obsесивно-компульсивний розлад, психостимуляцію, залежність, соціальний розлад, розлад дефіциту уваги з гіперактивністю, тривожний розлад, порушення рухів, епілепсію, аутизм, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона або когнітивні порушення. В одному варіанті здійснення, захворювання або розлад являє собою депресію, зокрема депресію, що не піддається лікуванню (TRD), великий 45 депресивний розлад (MDD), уніполярну депресію, біполярну депресію або депресію, пов'язану з іншим захворюванням або розладом. У деяких варіантах здійснення, порушення при неврологічних захворюваннях або розладах, таких як хвороба Альцгеймера або Паркінсона, включають нейропсихіатричні симптоми, такі як апатія, депресія, тривога, когнітивне порушення, психоз, агресія, збудження, розлади самоконтролю і/або розлади сну.

50 В одному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I



I

або їх фармацевтично прийнятної солі,

де:

5 Y вибраний з прямого зв'язку, $-C(R^5R^6)-$ і $C(R^5R^6)C(R^7R^8)-$;

R^1, R^2, R^3 і R^4 незалежно вибрані з H і аліфатичного (C_1-C_8) вуглеводню, (C_3-C_6) циклоалкілу, де аліфатичний (C_1-C_8) вуглеводень необов'язково заміщений одним або більше з галогену, гідроксилу, (C_1-C_6) алкокси, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно і ді (C_1-C_6) алкіламіно;

або, узяті разом, R^1 і R^2 можуть утворювати (C_3-C_6) циклоалкіл;

10 R^5 і R^6 незалежно вибрані з H, галогену, (C_1-C_6) алкілу і (C_1-C_6) галогеналкілу;

R^7, R^8, R^9 і R^{10} незалежно вибрані з H, галогену, гідроксилу, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу і (C_1-C_6) алкокси;

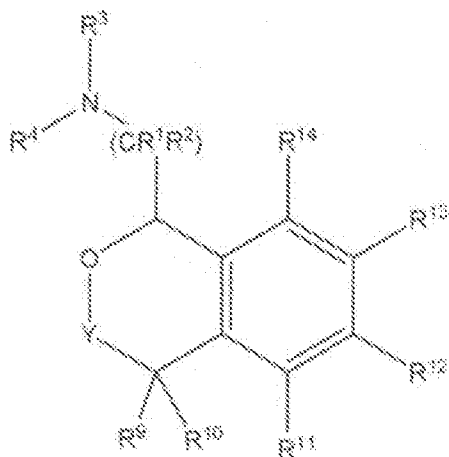
15 R^{11}, R^{12}, R^{13} і R^{14} незалежно вибрані з H, галогену, гідроксилу, ціано, аліфатичного (C_1-C_8) вуглеводню, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) алкокси, амінокарбонілу, (C_1-C_6) алкіламінокарбонілу, ді (C_1-C_6) алкіламінокарбонілу, (C_1-C_6) ацилу, (C_1-C_6) галогеналкокси, гідроксі (C_1-C_6) алкілу, карбокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонілу, ацетокси, нітро, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, ді (C_1-C_6) алкіламіно і аміноссульфонілу;

20 або, узяті разом, будь-яка сусідня пара R^{11}, R^{12}, R^{13} і R^{14} може утворювати конденсований 1,3-діоксол, дигідро-1,4-діоксин, дифтор-1,3-діоксол, 2,3-дигідрофуран, необов'язково моно- або дизаміщений фтором, або 2,5-дигідрофуран, необов'язково моно- або дизаміщений фтором.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один з $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ і R^{14} є відмінним від водню. У деяких варіантах здійснення, якщо тільки один з R^{12} або R^{13} являє собою метокси, то той з R^{11}, R^{12}, R^{13} і R^{14} , що залишився, може не являти собою H. У деяких варіантах здійснення, коли один або два з R^{11}, R^{12}, R^{13} і R^{14} являють собою метокси, то кожний R^3 і R^4

25 незалежно вибраний з H і метилу.

В одному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I



I

або їх фармацевтично прийнятної солі,

де:

Y вибраний з прямого зв'язку, $-C(R^5R^6)-$ і $C(R^5R^6)C(R^7R^8)-$;

5 R^1, R^2, R^3 і R^4 незалежно вибрані з H, аліфатичного (C_1-C_8) вуглеводню і (C_3-C_6) циклоалкілу, де аліфатичний (C_1-C_8) вуглеводень необов'язково заміщений одним або більше з галогену, гідроксилу, (C_1-C_6) алкокси, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно і ді (C_1-C_6) алкіламіно;

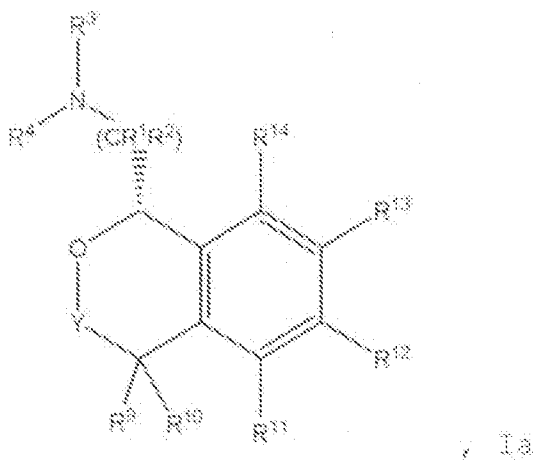
або, узяті разом, R^1 і R^2 можуть утворювати (C_3-C_6) циклоалкіл;

R^5 і R^6 незалежно вибрані з H, фтору, (C_1-C_6) алкілу і (C_1-C_6) галогеналкілу;

10 R^7, R^8, R^9 і R^{10} незалежно вибрані з H, галогену, гідроксилу, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу і (C_1-C_6) алкокси;

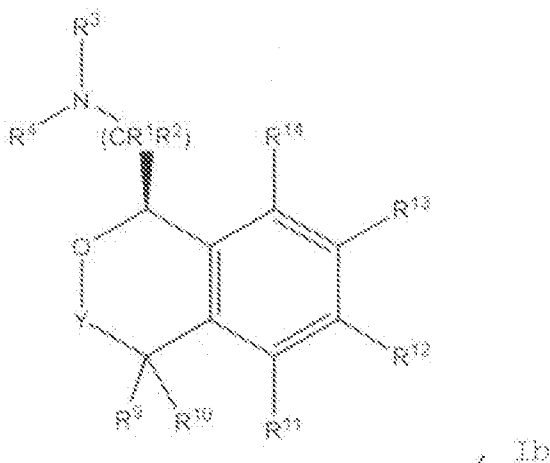
R^{11}, R^{12}, R^{13} і R^{14} незалежно вибрані з H, галогену, гідроксилу, ціано, аліфатичного (C_1-C_6) вуглеводню, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, амінокарбонілу, $(C_1-C_6C_6C_6)$ алкіламінокарбонілу, ді (C_1-C_6) алкіламінокарбонілу, (C_1-C_6) ацилу, (C_1-C_6) галогеналкокси, гідроксі (C_1-C_6) алкілу, карбокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонілу, ацетокси, нітро, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, ді (C_1-C_6) алкіламіно або аміносульфонілу.

В одному варіанті здійснення, конфігурація має формулу Ia:



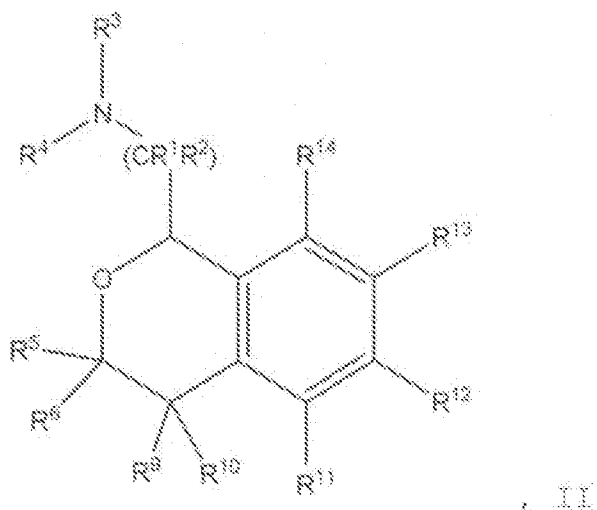
20 або її фармацевтично прийнятна сіль.

В одному варіанті здійснення, конфігурація має формулу Ib:



25 або її фармацевтично прийнятна сіль.

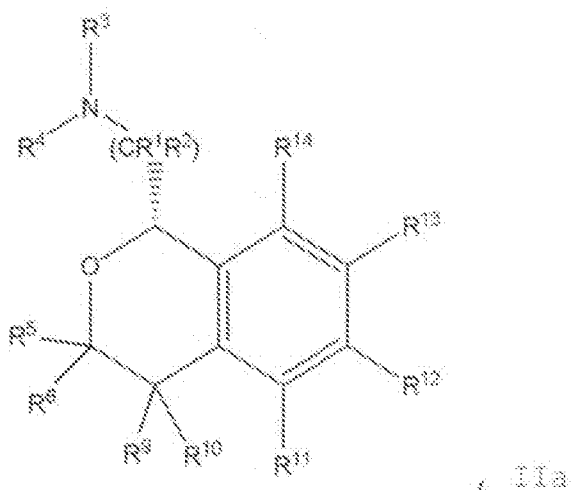
В одному варіанті здійснення, Y являє собою $-C(R^5R^6)-$, і сполуки мають формулу II:



або їх фармацевтично прийнятна сіль.

В одному варіанті здійснення, конфігурація має формулу IIa:

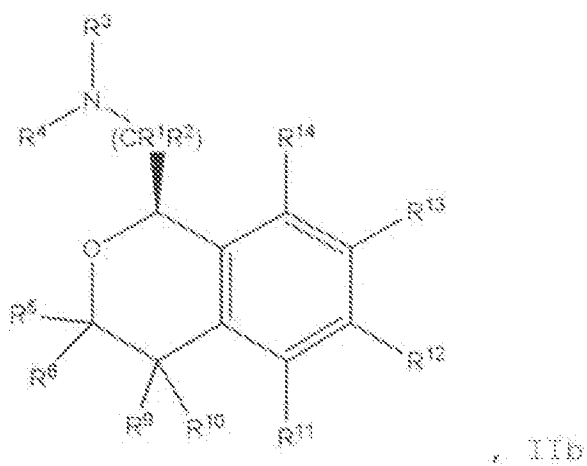
5



або її фармацевтично прийнятна сіль.

В одному варіанті здійснення, конфігурація має формулу IIb:

10



або її фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах здійснення, R^1 являє собою водень. У деяких варіантах здійснення, R^2 являє собою водень або метил.

У деяких варіантах здійснення, R^3 являє собою водень. У деяких варіантах здійснення, R^4 являє собою водень або метил.

5 У деяких варіантах здійснення, кожний R^5 , R^6 , R^7 і R^8 являє собою водень.

У деяких варіантах здійснення, R^9 і R^{10} незалежно вибрані з Н, фтору і метилу.

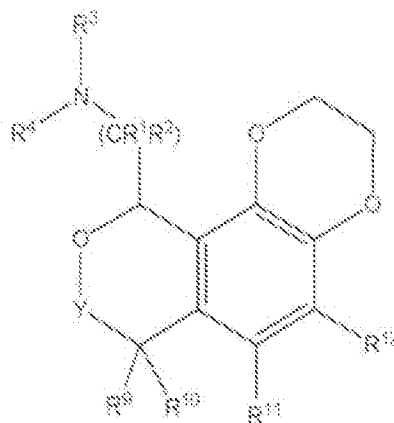
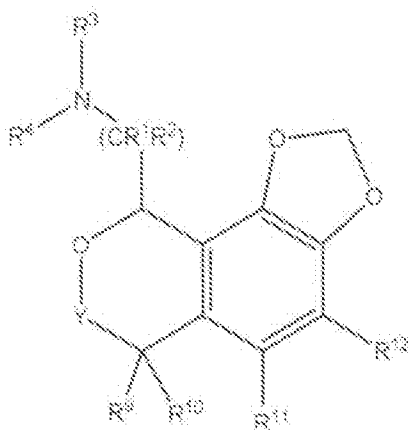
У деяких варіантах здійснення, R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень або метил; R^3 являє собою водень; R^4 являє собою водень або метил; R^5 являє собою водень; і R^6 являє собою водень.

10 У деяких варіантах здійснення, кожний R^5 і R^6 являє собою водень, і R^9 і R^{10} незалежно вибрані з Н, фтору і метилу.

У деяких варіантах здійснення, R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} являють собою Н. В інших варіантах здійснення, один з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} являє собою фтор, хлор, метил або ціано і три, що залишилися, являють собою Н. У деяких з даних варіантів здійснення, R^{12} і R^{13} являють собою

15 Н, один з R^{11} і R^{14} вибраний з фтору, хлору, метилу і ціано і інший з R^{11} і R^{14} являє собою Н. У ще інших варіантах здійснення, два з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} являють собою фтор, хлор, метил або ціано і два, що залишилися, являють собою Н. У деяких з даних варіантів здійснення, R^{12} і R^{13} являють собою Н, і R^{11} і R^{14} вибрані з фтору, хлору, метилу і ціано. У ще інших варіантах здійснення, два з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол і два, що залишилися, являють собою

20 Н. У наступних варіантах здійснення, два з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} утворюють конденсований дигідро-1,4-діоксин, і два, що залишилися, являють собою Н. Наприклад, структури нижче показують випадки, коли R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол і конденсований дигідро-1,4-діоксин, відповідно:



25

У деяких варіантах здійснення, R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень або метил; R^3 являє собою водень; R^4 являє собою водень або метил; R^5 , R^6 , R^9 і R^{10} являють собою водень. У деяких з даних варіантів здійснення, два з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол і два, що залишилися, являють собою Н. В інших з даних варіантів здійснення, R^{12} і R^{13} являють собою Н, один з R^{11} і R^{14} вибраний з фтору, хлору, метилу і ціано і інший з R^{11} і R^{14} являє собою Н. У ще інших з даних варіантів здійснення, R^{12} і R^{13} являють собою Н, і R^{11} і R^{14} вибрані з фтору, хлору, метилу і ціано. У деяких з даних варіантів здійснення, R^{14} вибраний з фтору, хлору, метилу і ціано.

35 У деяких варіантах здійснення, R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень або метил; R^3 являє собою водень; R^4 являє собою водень або метил; R^5 , R^6 , R^9 і R^{10} являють собою водень; і R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол, і R^{11} і R^{12} являють собою Н.

У деяких варіантах здійснення, R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень або метил; R^3 являє собою водень; R^4 являє собою водень або метил; R^5 , R^6 , R^9 і R^{10} являють собою водень; і R^{14} вибраний з фтору, хлору, метилу і ціано, і R^{11} , R^{12} і R^{13} являють собою Н.

40 У деяких варіантах здійснення, R^3 являє собою водень або метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} і R^{14} являють собою водень; R^9 і R^{10} являють собою водень; один з R^{12} і R^{13} вибраний з фтору, хлору, метилу і ціано і інший з R^{12} і R^{13} являє собою водень.

45 У деяких варіантах здійснення, R^3 являє собою водень або метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} і R^{14} являють собою водень; один або обидва з R^9 і R^{10} вибрані з метилу і фтору; і R^{12} і R^{13} являють собою водень. У деяких з даних варіантів здійснення, R^3 являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення, R^3 являє собою метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 і R^6 являють собою водень; R^9 , R^{10} і R^{11} являють собою водень, і один з R^{12} , R^{13} або R^{14} вибраний з фтору, хлору, метилу і ціано і три, що залишилися, являють собою H.

У деяких варіантах здійснення, R^3 являє собою метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 і R^{10} являють собою водень; R^{11} і R^{14} являють собою фтор; і R^{12} і R^{13} являють собою H.

У деяких варіантах здійснення, R^1 і R^3 являють собою водень або метил; R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{13} і R^{14} являють собою водень, і один з R^{11} і R^{12} являє собою фтор і інший являє собою водень.

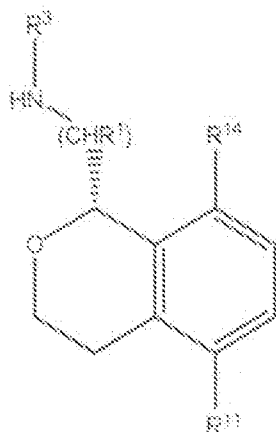
У деяких варіантах здійснення, R^1 і R^3 являють собою водень або метил; R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{12} являють собою водень; R^9 являє собою водень або фтор; R^{11} являє собою водень або фтор; і R^{13} і R^{14} являють собою водень, або, узяті разом, R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол або дигідро-1,4-діоксин.

У деяких варіантах здійснення, R^1 і R^3 являють собою водень або метил; R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 являють собою водень; R^{10} являє собою водень або метил; R^{11} і R^{14} являють собою водень; і R^{12} і R^{13} утворюють конденсований 1,3-діоксол.

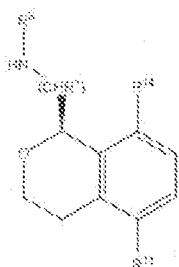
У деяких варіантах здійснення, R^1 і R^3 являють собою водень або метил; R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 являють собою водень; R^{10} являє собою водень або метил; R^{11} і R^{12} являють собою водень; і R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол.

У деяких варіантах здійснення, R^1 і R^3 являють собою водень або метил; R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 являють собою водень; R^{10} являє собою водень або метил; R^{13} і R^{14} являють собою водень; і R^{11} і R^{12} утворюють конденсований 1,3-діоксол.

У деяких варіантах здійснення, R^1 і R^3 являють собою водень або метил; R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 являють собою водень; R^{10} являє собою водень або метил; R^{11} являє собою водень або фтор; R^{12} і R^{13} являють собою водень; і R^{14} вибраний з водню, фтору, хлору, метилу і ціано. У деяких з даних варіантів здійснення, R^{10} являє собою водень. У деяких з даних варіантів здійснення, C(1) ізохроману має абсолютну конфігурацію:

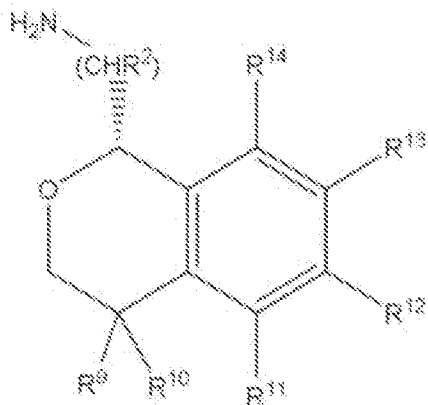


В інших варіантах здійснення, C(1) ізохроману має абсолютну конфігурацію:

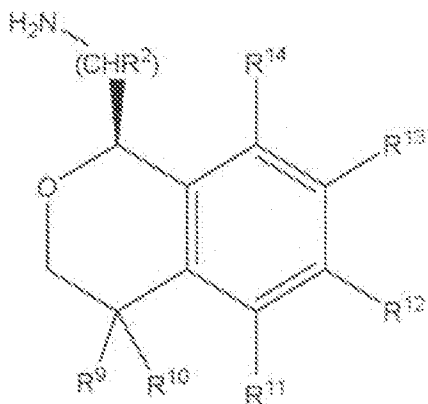


У деяких варіантах здійснення, R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень або метил; R^3 являє собою водень; R^4 являє собою водень або метил; R^5 являє собою водень; і R^6 являє собою водень. У деяких з даних варіантів здійснення, R^4 являє собою водень; і кожний R^9 і R^{10} незалежно являє собою водень, метил або фтор.

У деяких варіантах здійснення, R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень або метил; обидва R^3 і R^4 являють собою водень; обидва R^5 і R^6 являють собою водень; кожний R^9 і R^{10} вибраний з водню, метилу і фтору; R^{11} являє собою водень, фтор, хлор або метил; і R^{12} являє собою водень або фтор. У деяких з даних варіантів здійснення, R^{13} являє собою водень або фтор, і R^{14} вибраний з водню, метилу і фтору. В інших з даних варіантів здійснення, R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол. У деяких з даних варіантів здійснення, R^2 являє собою метил. У деяких з даних варіантів здійснення, обидва R^9 і R^{10} являють собою водень. У деяких з даних варіантів здійснення, тільки один з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} є відмінним від водню. У деяких з даних варіантів здійснення, R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол, і обидва R^{11} і R^{12} являють собою водень. У деяких варіантах здійснення, C(1) ізохроману має абсолютну конфігурацію:

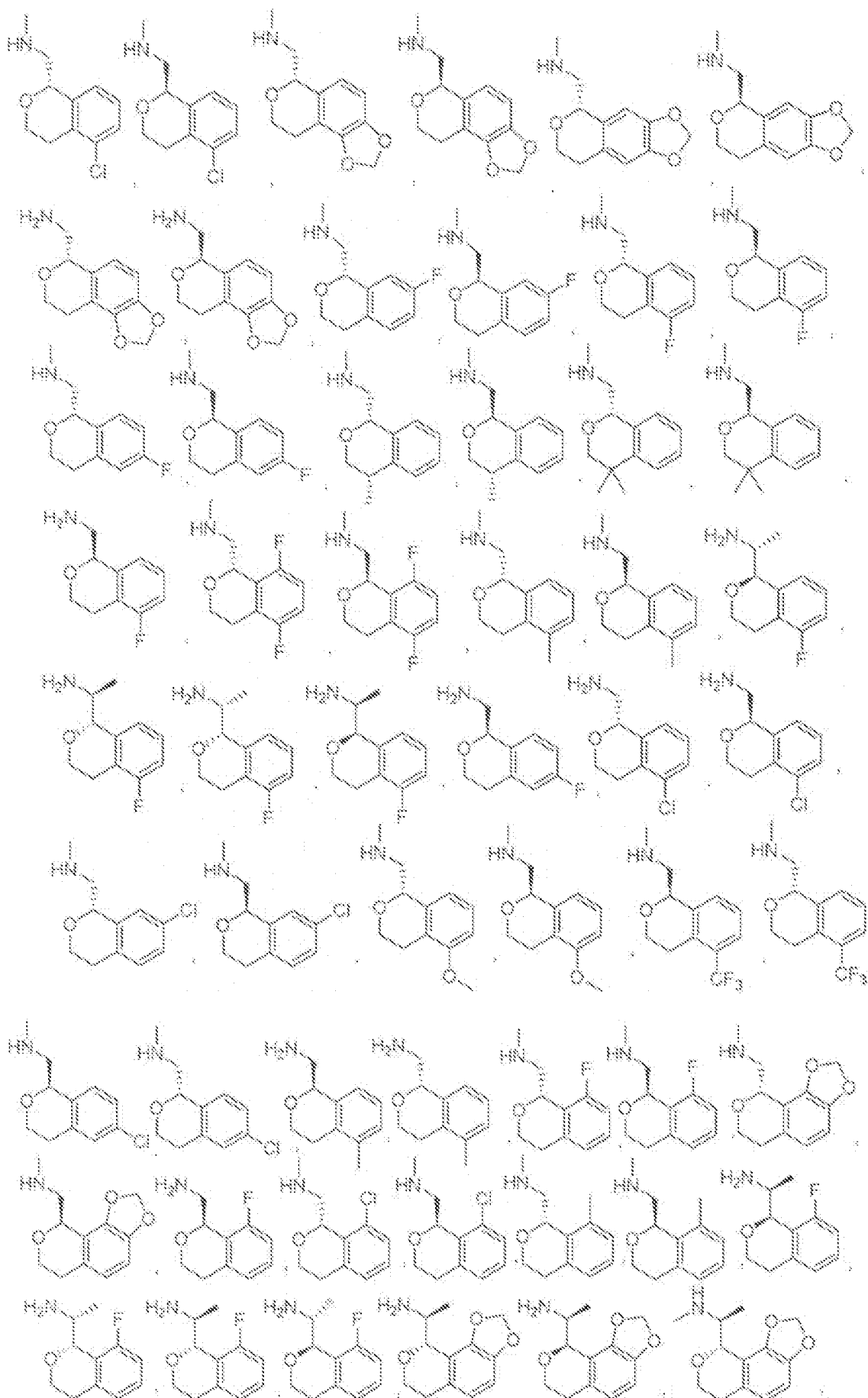


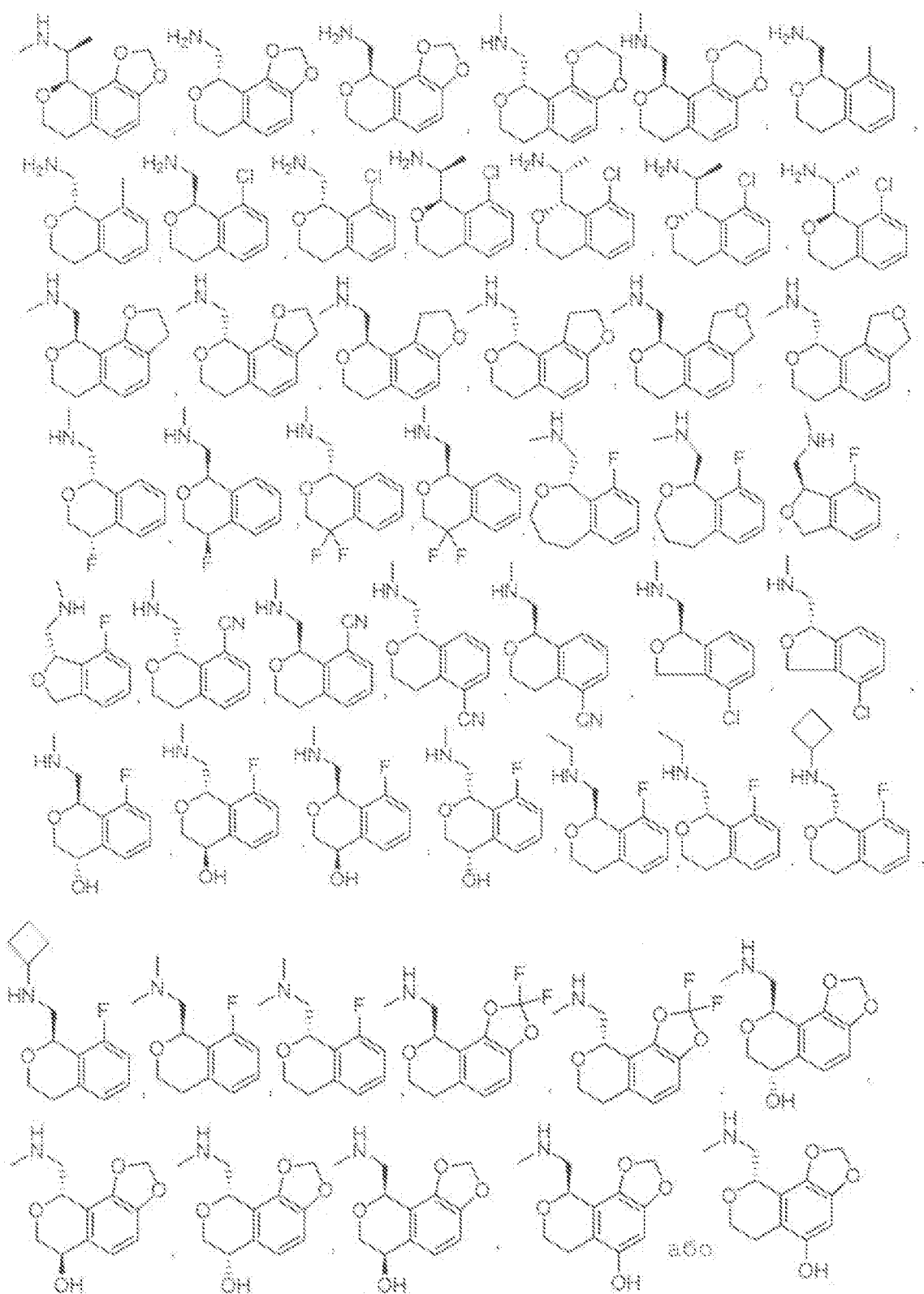
В інших варіантах здійснення, C(1) ізохроману має абсолютну конфігурацію:



В одному варіанті здійснення, забезпечують сполуки формули (I), які є більше ніж на 90 % енантімерно чистими. В іншому варіанті здійснення, забезпечують сполуки формули I, які є більше ніж на 95 % енантімерно чистими.

В одному варіанті здійснення, забезпечують сполуку формули (I), де зазначена сполука являє собою:

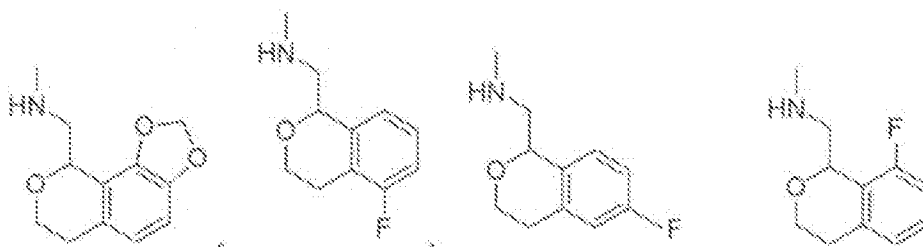




5

або їх фармацевтично прийнятну сіль.

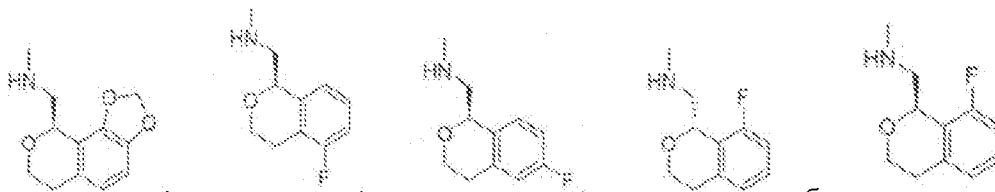
В одному варіанті здійснення, забезпечують сполуку формули I, де зазначена сполука являє собою:



або

або їх фармацевтично прийнятну сіль.

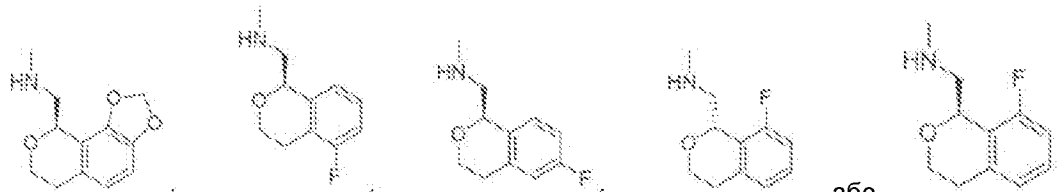
В іншому варіанті здійснення, забезпечують сполуку формули (I), де зазначена сполука являє собою:



або

або їх фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті здійснення, забезпечують сполуку формули (I), де зазначена сполука являє собою:



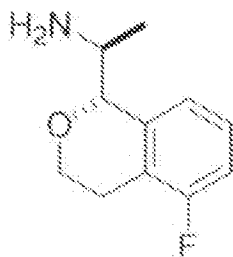
або

і має більше ніж 90 % енантімерну чистоту. В іншому варіанті здійснення, зазначена сполука має більше ніж 95 % енантімерну чистоту.

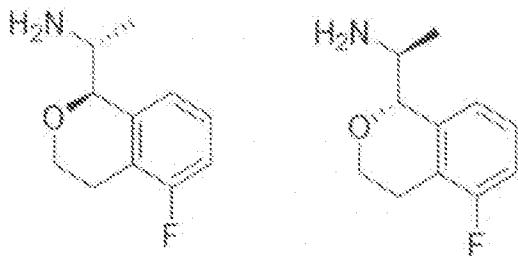
Сполуки, композиції і визначення

Сполуки і композиції даного винаходу включають сполуки і композиції, описані загальною вище і додатково проілюстровані класами, підкласами і типами, описаними в даному винаході. Як застосовують у даному винаході, наступні визначення слід застосовувати, якщо не зазначено інакше. Вичерпний список скорочень, застосовуваних хіміками-органіками (тобто фахівцями в даній галузі техніки), наведений у першому випуску кожного тому Journal of Organic Chemistry. Визначення в ньому, які звичайно представлені в таблиці, озглавленій "Standard List of Abbreviations", являють собою визначення, застосовувані в даному винаході.

Графічні представлення рацемічних, амбіскалемічних і скалемічних або енантімерно чистих сполук, застосовувані в даному винаході, являють собою змінену версію позначень, узятих в Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985): звичайні лінії не дають інформації про стереохімію і позначають тільки зв'язок; цільний і переривчастий клин застосовують для позначення абсолютної стереохімії хірального елемента; суцільні і переривчасті жирні лінії являють собою геометричні ідентифікатори, що показують відносну конфігурацію, яка показана, але не обов'язково вказує на рацемічний характер; і клиноподібні контури і пунктирні лінії позначають енантімерно чисті сполуки зазначеної відносної стереохімії невизначеної абсолютної конфігурації. Наприклад, графічне представлення

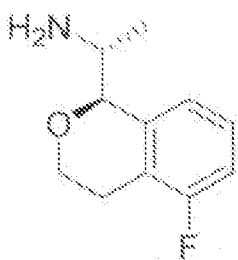


показує транс-положення двох хіральних центрів, тобто будь-яку з двох або обидві з двох репрезентацій нижче:



5

У будь-якому співвідношенні, від чистих енантіомерів до рацематів, тоді як представлення



указує на один енантіомер з зазначеною абсолютною конфігурацією, наприклад ((R)-1-((R)-5-фторізохроман-1-іл)етан-1-амін на ілюстрації вище. У тексті, що описує стереохімію прикладів, застосовують умовні позначення з Chemical Abstracts. Таким чином, " (R)-1- ((R)-5-rel..." указує на те, що два хіральні центри знаходяться у такому відносному положенні, яке буде показане на структурній діаграмі суцільною жирною і пунктирною лініями, тоді як " (R) -1- ((R) -5-..." без "rel" указує на один енантіомер такої абсолютної конфігурації, яка буде показана на структурній діаграмі суцільним і переривчастим клинами.

"Енантіомерний надлишок" або "% енантіомерного надлишку" композиції можна розрахувати, застосовуючи рівняння, показане нижче. У прикладі, показаному нижче, композиція містить 90 % одного енантіомера, наприклад S-енантіомера, і 10 % іншого енантіомера, наприклад R-енантіомера. $ee = (90 - 10) / 100 = 80 \%$.

Таким чином, вважають, що композиція, яка містить 90 % одного енантіомера і 10 % іншого енантіомера, має енантіомерний надлишок 80 %. Деякі композиції, описані в даному винаході, мають енантіомерний надлишок щонайменше приблизно 50, 75, 90, 95 або 99 % S-енантіомера. Інакше кажучи, композиції мають енантіомерний надлишок S-енантіомера в порівнянні з R-енантіомером. В інших варіантах здійснення, деякі композиції, описані в даному винаході, мають енантіомерний надлишок щонайменше приблизно 50, 75, 90, 95 або 99 % R-енантіомера. Інакше кажучи, композиції мають енантіомерний надлишок R-енантіомера в порівнянні з S-енантіомером.

Наприклад, ізомер/енантіомер можна, у деяких варіантах здійснення, забезпечувати по суті таким, що не містить відповідного енантіомера, і його можна також називати "оптично збагаченим", "енантіомерно збагаченим", "енантіомерно чистим" і "нерацемічним", як застосовують взаємозамінно в даному винаході. Дані терміни стосуються композицій, у яких відсоток по вазі одного енантіомера є більшим, ніж відсоток по вазі одного енантіомера в контрольній суміші рацемічної композиції (наприклад, більше ніж 1:1 по вазі). Наприклад, енантіомерно збагачений препарат S-енантіомера позначає препарат сполуки, що містить більше ніж приблизно 50 % по вазі S-енантіомера відносно R-енантіомера, наприклад щонайменше приблизно 75 % по вазі, додатково щонайменше приблизно 80 % по вазі. У деяких варіантах здійснення, збагачення може бути значно більшим, ніж приблизно 80 % по вазі, забезпечуючи "по суті енантіомерно збагачений", "по суті енантіомерно чистий" або "по суті нерацемічний" препарат, який належить до препаратів композицій, які містять щонайменше приблизно 85 % по вазі одного енантіомера відносно іншого енантіомера, наприклад щонайменше приблизно 90 % по вазі, додатково щонайменше 95 % по вазі. У визначених

варіантах здійснення, сполука, забезпечувана в даному винаході, складається з щонайменше приблизно 90 % по вазі одного енантіомера. В інших варіантах здійснення, сполука складається з щонайменше приблизно 95, 98 або 99 % по вазі одного енантіомера.

У деяких варіантах здійснення, сполука являє собою рацемічну суміш (S)- і (R)-ізомерів. В інших варіантах здійснення, у даному винаході забезпечують суміш сполук, у якій окремі сполуки суміші знаходяться переважно в (S)- або (R)-ізомерній конфігурації. Наприклад, суміш сполуки має (S)-енантіомерний надлишок більше ніж приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 %, приблизно 96 %, приблизно 97 %, приблизно 98 %, приблизно 99 %, приблизно 99,5 % або більше. В інших варіантах здійснення, суміш сполуки має (S)-енантіомерний надлишок від більше ніж приблизно 55 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 60 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 65 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 70 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 75 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 80 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 85 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 90 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 95 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 96 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 97 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 98 % до більше ніж приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 99 % до приблизно 99,5 % або більше.

В інших варіантах здійснення, суміш сполуки має (R)-енантіомерну чистоту більше ніж 20
приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно
80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 %, приблизно 96 %, приблизно 97 %, 25
приблизно 98 %, приблизно 99 %, приблизно 99,5 % або більше. У деяких інших варіантах
здійснення, суміш сполуки має (R)-енантіомерний надлишок від більше ніж приблизно 55 % до
приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 60 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж 25
приблизно 65 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 70 % до приблизно 99,5 %, від
більше ніж приблизно 75 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 80 % до приблизно
99,5 %, від більше ніж приблизно 85 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 90 % до
приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 95 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж
приблизно 96 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 97 % до приблизно 99,5 %, 30
більше ніж приблизно 98 % до більше ніж приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 99 % до
приблизно 99,5 % або більше.

В інших варіантах здійснення, суміш сполук містить ідентичні хімічні молекули, за винятком їх стереохімічних орієнтацій, а саме (S)- або (R)-ізомери. Наприклад, якщо сполука, описана в даному винаході, містить -CH(R)-ланку і R не являє собою водень, то -CH(R)- знаходиться в (S)- або (R) -стереохімічній орієнтації для кожної з ідентичних хімічних молекул. У деяких варіантах здійснення, суміш ідентичних хімічних молекул являє собою рацемічну суміш (S)- і (R) -ізомерів. В іншому варіанті здійснення, суміш ідентичних хімічних молекул (за винятком їх стереохімічних орієнтацій) містить переважно (S)-ізомери або переважно (R)-ізомери. Наприклад, (S)-ізомери в суміші ідентичних хімічних молекул присутні в приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 %, приблизно 96 %, приблизно 97 %, приблизно 98 %, приблизно 99 %, приблизно 99,5 % або більше відносно (R)-ізомерів. У деяких варіантах здійснення, (S)-ізомери в суміші ідентичних хімічних молекул присутні в (S)-енантіомерному надлишку від більше ніж приблизно 55 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 60 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 65 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 70 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 75 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 80 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 85 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 90 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 95 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 96 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 97 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 98 % до більше ніж приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 99 % до приблизно 99,5 % або більше.

В іншому варіанті здійснення, (R)-ізомери в суміші ідентичних хімічних молекул (за винятком їх стереохімічних орієнтацій) присутні в приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 %, приблизно 96 %, приблизно 97 %, приблизно 98 %, приблизно 99 %, приблизно 99,5 % або більше відносно (S)-ізомерів. У деяких варіантах здійснення, (R)-ізомери в суміші ідентичних хімічних молекул (за винятком їх стереохімічних орієнтацій) присутні в (R)-енантіомерному надлишку від більше ніж приблизно 55 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 60 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 65 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 70 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 75 % до приблизно

99,5 %, від більше ніж приблизно 80 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 85 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 90 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 95 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 96 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 97 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 98 % до більше ніж приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 99 % до приблизно 99,5 % або більше.

Гідрокарбіл належить до будь-якого замісника, що складається з водню і вуглецю як єдиних складових його елементів. C₁-C₂₀овуглеводень включає, наприклад, алкіл, циклоалкіл, поліциклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил і їх комбінації. Приклади включають бензил, фенетил, циклогексилметил, адамантил, камфорил і нафтилетил. Ароматичні вуглеводні включають бензол (феніл), нафталін (нафтил), антрацен і т. д. Аліфатичні вуглеводні являють собою вуглеводні, які не є ароматичними; вони можуть бути насиченими або ненасиченими, циклічними, лінійними або розгалуженими або їх комбінаціями. Аліфатичні вуглеводні включають, наприклад, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл і їх комбінації. Необмежувальні приклади аліфатичних вуглеводнів включають ізопропіл, 2-бутеніл, 2-бутиніл, циклопропілметил, норборніл і подібні.

Якщо не зазначено інакше, передбачається, що алкіл (або алкілен) включає нормальні або розгалужені насичені вуглеводневі структури і їх комбінації. Алкіл належить до алкільних груп з 1-20 атомів вуглецю, переважно 1-10 атомів вуглецю, більш переважно 1-6 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил і подібні.

Циклоалкіл являє собою підклас вуглеводню і включає циклічні вуглеводневі групи з 3-8 атомів вуглецю. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, норборніл і подібні.

Якщо не зазначено інакше, передбачається, що термін "карбоцикл" включає кільцеві системи, у яких усі кільцеві атоми є вуглецями, але будь-якого ступеня окиснення. Таким чином, (C₃-C₁₀)карбоцикл належить і до неароматичних, і до ароматичних систем, включаючи такі системи як циклопропан, бензол і циклогексен; (C₈-C₁₂)карбополіцикл належить до таких систем як норборнан, декалін, індан і нафталін. Карбоцикл, якщо інакше не обмежений, належить до моноциклів, біциклів і поліциклів, включаючи містчкові структури.

Гетероцикл позначає аліфатичний або ароматичний карбоциклічний залишок, у якому один-чотири вуглеці заміщені гетероатомом, вибраним з групи, що складається з N, O і S. Гетероатоми азоту і сірки можна необов'язково окиснювати, і гетероатом азоту можна необов'язково кватернізувати. Якщо не зазначено інакше, гетероцикл може бути неароматичним (гетероаліфатичним) або ароматичним (гетероарил). Гетероцикл, якщо інакше не обмежений, належить до моноциклів, біциклів і поліциклів, включаючи містчкові структури. Приклади гетероциклів включають, але не обмежуються, піролідін, піразол, пірол, індол, хінолін, ізохінолін, тетрагідроізохінолін, бензофуран, бензодіоксан, бензодіоксол (звичайно називаний метилендіоксифеніл, при появі як замісника), тетразол, морфолін, тіазол, піридин, піридазин, піримідин, тіофен, фуран, оксазол, оксазолін, ізоксазол, атропін, діоксан, тетрагідрофуран і подібні. Приклади гетероциклільних залишків включають піперазиніл, піперидиніл, піразолідиніл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, піразиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, хінуклідиніл, ізотіазолідиніл, бензімідазоліл, тіадіазоліл, бензопіраніл, бензотіазоліл, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тієніл (також історично називаний тіофенілом), бензотієніл, тіаморфолініл, оксадіазоліл, тіазоліл, дигідрофурил, діоксол, дигідродіоксин і тетрагідрохінолініл.

Гідрокарбілокси належить до групи з 1-20 атомів вуглецю, переважно 1-10 атомів вуглецю, більш переважно 1-6 атомів вуглецю, приєднаних до основної молекули через кисень. Алкокси являє собою підклас гідрокарбілокси і включає групи нормальної або розгалуженої конфігурації. Приклади включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси і подібні. Нижчий алкокси належить до групи, що містить один-чотири вуглеці. Термін "галоген" позначає атом фтору, хлору, броду або йоду.

Термін "галоген" позначає фтор, хлор, бром або йод. В одному варіанті здійснення, галоген може являти собою фтор або хлор. У наступному варіанті здійснення, галоген являє собою фтор.

Якщо не зазначено інакше, ацил належить до формілу і груп з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 і 8 атомів вуглецю нормальної, розгалуженої, циклічної конфігурації, насичених, ненасичених і ароматичних і їх комбінацій, приєднаних до основної структури через карбонільну функцію. Приклади включають ацетил, бензоіл, пропіоніл, ізобутирил і подібні. Нижчий ацил належить до групи, що містить один-чотири атоми вуглецю. Кисень з подвійним зв'язком, при посиленні на сам замісник, називають "оксо".

Як застосовують у даному винаході, термін "необов'язково заміщений" можна застосовувати взаємозамінно з "який є незаміщеним або заміщений". Термін "заміщений" стосується заміщення одного або більше атомів водню в конкретній групі конкретним радикалом. Наприклад, заміщений алкіл, арил, циклоалкіл, гетероциклілі і т. д. належить до алкілу, арилу, циклоалкілу або гетероциклілу, у якому один або більше атомів Н у кожному залишку заміщені галогеном, галогеналкілом, гідрокарбілом, ацилом, алкоксіалкілом, гідроксинижчим алкілом, карбонілом, фенілом, гетероарилом, бензолсульфонілом, гідрокси, гідрокарбілокси, галогеналкокси, оксаалкілом, карбокси, алкоксикарбонілом [-C(=O)O-алкіл], алкоксикарбоніламіно [HNC(=O)O-алкіл], амінокарбонілом (також відомим як карбоксамідо) [-C(=O)NH₂], алкіламінокарбонілом [-C(=O)NH-алкіл], діалкіламінокарбонілом [-C(=O)N(алкіл)₂], ціано, ацетокси, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, (алкіл)(арил)аміноалкілом, алкіламіноалкілом (включаючи циклоалкіламіноалкіл), діалкіламіноалкілом, діалкіламіноалкокси, гетероцикліалкокси, меркапто, алкілтіо, сульфоксидом, сульфеном, сульфоніламіно, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом, ациламіноалкілом, ациламіноалкокси, ациламіно, арилом, бензилом, гетероциклілом, гетероцикліалкілом, фенокси, бензилокси, гетероарилокси, гідроксіміно, алкоксіміно, оксаалкілом, аміносульфенілом, тритилом, амідіно, гуанідіно, уреїдо, бензилоксифенілом і бензилокси. "Оксо" також включений серед інших замісників, на які посилаються в "необов'язково заміщений"; фахівцю в даній галузі техніки ясно, що, оскільки оксо являє собою двовалентний радикал, існують обставини, у яких він не придатний як замісник (наприклад, у фенілі). В одному варіанті здійснення, 1, 2 або 3 атоми водню заміщають зазначеним радикалом. У випадку алкілу і циклоалкілу, більше трьох атомів водню можна заміщати фтором; дійсно, усі доступні атоми водню можна заміщати фтором. У конкретних варіантах здійснення, замісники являють собою галоген, галоген(C₁-C₄)гідрокарбіл, галоген(C₁-C₄)гідрокарбілокси, ціано, тіоціанато, (C₁-C₄)гідрокарбілсульфініл, (C₁-C₄)гідрокарбілсульфоніл, аміносульфеніл, нітро, ацетил і ацетамідо. Переважні замісники являють собою галоген, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄)фторалкіл, (C₁-C₄) фторалкокси, гідрокси, аміно, (C₁-C₄) алкіламіно, ді (C₁-C₄) алкіламіно, (C₁-C₄) ациламіно, (C₁-C₄)фторалкіл і (C₁-C₄)фторалкокси.

Замісники Rⁿ звичайно визначаються при введенні і зберігають своє значення у всьому описі і формулі винаходу.

Як застосовують у даному винаході і як ясно фахівцю в даній галузі техніки, передбачається, що згадування "сполука", якщо явно додатково не обмежено, включає солі даної сполуки. Таким чином, наприклад, згадування "сполука формули I", як показано вище, яка містить основний аміновий залишок -NR³R⁴, буде включати солі -NHR³R⁴X⁻, де X⁻ являє собою будь-який протиїон. У конкретному варіанті здійснення, термін "сполука формули I" стосується сполуки або її фармацевтично прийнятної солі; даний термін стосується фармацевтично прийнятної солі сполуки, навіть якщо це не стверджується в явній формі. Якщо інакше не стверджується і показано, також передбачається, що структури, показані в даному винаході, включають усі стереоізомерні (наприклад, енантіомерні, діастереомерні і цис-транс-ізомерні) форми структури, наприклад R- і S-конфігурації для кожного асиметричного центру, (Z)- і (E)-ізомери подвійного зв'язку і (Z)- і (E)-конформаційні ізомери. Отже, окремі стереохімічні ізомери, а також енантіомерні, діастереомерні і цис-транс-ізомерні (або конформаційні) суміші сполук даного винаходу включені в обсяг даного винаходу. Якщо не зазначено інакше, усі таутомерні форми сполук даного винаходу включені в обсяг даного винаходу. Додатково, якщо не зазначено інакше, також передбачається, що структури, показані в даному винаході, включають сполуки, які відрізняються тільки наявністю одного або більше ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, що мають дані структури, за винятком заміщення водню дейтерієм або тритієм або заміщення вуглецю ¹³C- або ¹⁴C-збагаченим вуглецем, включені загалом у даний винахід. На доповнення до терапевтичних застосувань, дані сполуки є придатними, наприклад, як аналітичні інструменти або проби у біологічних аналізах.

Як застосовують у даному винаході, термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, які є, за результатами ретельної медичної оцінки, придатними для застосування в контакт з тканинами людей і нижчих тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції і т. п. і мають розумне співвідношення ризик/користь. Фармацевтично прийнятні солі є добре відомими в даній галузі техніки. Наприклад, Berge S.M. et al. докладно описують фармацевтично прийнятні солі в J. Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19. Фармацевтично прийнятні солі сполук даного винаходу включають солі, одержані з придатних неорганічних і органічних кислот і основ. Приклади фармацевтично прийнятних нетоксичних солей приєднання кислоти являють собою солі аміногрупи, утворені з неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і

перхлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, виннокам'яна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або застосовуючи інші способи, застосовувані в даній галузі техніки, такі як іонообмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипатну, альгінатну, аскорбатну, аспартатну, бензолсульфонатну, бензоатну, бісульфатну, боратну, бутиратну, камфоратну, камфорсульфонатну, цитратну, циклопентанпропіонатну, диглюконатну, додецилсульфатну, етансульфонатну, форміатну, фумаратну, глюкгопептаноатну, гліцерофосфатну, глюконатну, гемісульфатну, гептаноатну, гексаноатну, гідройодидну, 2-гідроксіетансульфонатну, лактобіонатну, лактатну, лауратну, лаурилсульфатну, малатну, малеатну, малонатну, метансульфонатну, 2-нафталінсульфонатну, нікотинатну, нітратну, олеатну, оксалатну, пальмітатну, памоатну, пектинатну, персульфатну, 3-фенілпропіонатну, фосфатну, півалатну, пропіонатну, стеаратну, сукцинатну, сульфатну, тартратну, тіоціанатну, п-толуолсульфонатну, ундеканоатну, валератну солі і подібні. Хоча фармацевтично прийнятні протиіони будуть переважними для одержання фармацевтичних складів, інші аніони є достатньо прийнятними як синтетичні проміжні засоби. Таким чином, X може являти собою фармацевтично небажані аніони, такі як йодид, оксалат, трифторметансульфонат і подібні, коли дані солі являють собою хімічні проміжні сполуки.

Якщо не зазначено інакше, передбачається, що слово "включає" (або будь-який його варіант, наприклад "включають", "включаючи" і т. д.) є необмеженим. Наприклад, "A включає 1, 2 і 3" позначає те, що A включає, але не обмежується, 1, 2 і 3.

Якщо не зазначено інакше, передбачається, що фраза "такий як" є необмеженою. Наприклад, "A може являти собою галоген, такий як хлор або бром" позначає те, що A може являти собою, але не обмежується, хлор або бром.

Згідно з іншим варіантом здійснення, даний винахід стосується композицій, які містять сполуку даного винаходу (або її фармацевтично прийнятну сіль) і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або середовище. У деяких варіантах здійснення, кількість сполуки в композиціях даного винаходу є такою, що вона є ефективною для лікування, запобігання і/або боротьби з різними неврологічними і/або психіатричними захворюваннями, розладами і/або симптомами у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення, композицію даного винаходу формулюють для введення суб'єкту, що потребує даної композиції. У деяких варіантах здійснення, композицію даного винаходу формулюють для перорального введення суб'єкту.

Як застосовують у даному винаході, термін "суб'єкт", якому передбачається здійснювати введення, включає, але не обмежується, людей (тобто чоловіка або жінку будь-якої вікової групи, наприклад педіатричного пацієнта (наприклад, немовля, дитину, підлітка) або дорослого суб'єкта (наприклад, молодь, дорослу людину середнього віку або дорослу людину літнього віку)) і/або інших приматів (наприклад, макак-крабоїдів, макак-резус); ссавців, включаючи ссавців, що приносять економічну користь, таких як велика рогата худоба, свині, коні, вівці, кози, кішки і/або собаки; і/або птахів, включаючи птахів, що приносять економічну користь, таких як кури, качки, гусаки, перепели і/або індики.

У визначених варіантах здійснення, даний винахід стосується композиції (наприклад, фармацевтичної композиції), яка містить сполуку, описану в даному винаході, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину або носій. У деяких варіантах здійснення, у даному винаході забезпечують спосіб лікування неврологічних або психіатричних захворювань і розладів у потребуючого цього суб'єкта, який включає введення ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, описаної у даному винаході. Приклади носіїв і допоміжних речовин є добре відомими фахівцю в даній галузі техніки і докладно описані, наприклад, в Ansel Howard C. et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro Alfonso R. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; і Rowe Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Склади можуть також містити один або більше буферів, стабілізаторів, поверхнево-активних речовин, змочувальних агентів, мастильних агентів, емульгаторів, суспендуючих агентів, консервантів, антиоксидантів, агентів, що забезпечують світлонепроникність, речовин, що сприяють ковзанню, технологічних добавок, барвників, підсолоджувачів, віддушок, ароматизаторів, розріджувачів і інших відомих добавок, забезпечуючи найкраще представлення лікарського засобу (тобто сполуки даного винаходу або її фармацевтичної композиції) або сприяючи одержанню фармацевтичного продукту (тобто лікарського засобу).

Композиції даного винаходу можна вводити перорально, парентерально, інгаляцією, місцево, ректально, назально, букально, сублінгвально, вагінально або через імплантований резервуар. Термін "парентеральний", як застосовують у даному винаході, включає підшкірний,

внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, внутрішньосуглобовий, інтрасиновіальний, інтрастернальний, інтратекальний, внутрішньопечінковий спосіб, спосіб введення у осередок ураження і внутрішньочерепну ін'єкцію або спосіб уливання. Переважно, композиції вводять перорально, інтраперитонеально або внутрішньовенно. Стерильні ін'єктовані форми композицій даного винаходу можуть являти собою водну або масляну суспензію. Дані суспензії можна формулювати згідно зі способами, відомими в даній галузі техніки, застосовуючи придатні диспергуючі або змочувальні агенти і суспендуючі агенти. Стерильний ін'єктований препарат може також являти собою стерильний ін'єктований розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних середовищ і розчинників, які можна застосовувати, є вода, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні жирні масла традиційно застосовують як розчинник або суспендуюче середовище. Фармацевтично прийнятні композиції даного винаходу можна вводити перорально в будь-якій перорально прийнятній лікарській формі, включаючи капсули, таблетки, водні суспензії або розчини.

Кількість сполук даного винаходу, яку будуть комбінувати з матеріалами носія, одержуючи композицію у вигляді одиної лікарської форми, буде змінюватися, залежно від ряду факторів, включаючи реципієнта, якого лікують, і конкретний шлях введення. Також ясно, що конкретна доза і режим лікування для будь-якого конкретного суб'єкта будуть залежати від ряду факторів, включаючи активність конкретної застосовуваної сполуки, вік, вагу тіла, загальний стан здоров'я, стать, раціон, час введення, швидкість виведення, комбінацію лікарських засобів і рішення лікаря і тяжкість конкретного захворювання, яке піддають лікуванню. Кількість сполуки даного винаходу в композиції буде також залежати від конкретної сполуки в композиції.

Як застосовують у даному винаході, терміни "лікування" і "лікувати" стосуються забезпечення зворотного розвитку, полегшення, уповільнення виникнення або інгібування розвитку захворювання або розладу або одного або більше його симптомів, як описано в даному винаході. У деяких варіантах здійснення, лікування можна здійснювати після виникнення одного або більше симптомів. В інших варіантах здійснення, лікування можна здійснювати за відсутності симптомів. Наприклад, лікування можна здійснювати сприйнятливому індивіду перед виникненням симптомів (наприклад, з урахуванням історії симптомів і/або генетичних або інших факторів схильності). Лікування можна також продовжувати після усунення симптомів, наприклад, запобігаючи або уповільнюючи їх рецидив.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід забезпечує спосіб лікування неврологічних або психіатричних захворювань або розладів у суб'єкта, який включає введення суб'єкту ефективного кількості сполуки даного винаходу (або її фармацевтично прийнятної солі) або композиції, яка містить сполуку даного винаходу (або її фармацевтично прийнятну сіль). Неврологічні і/або психіатричні захворювання і розлади можуть мати ряд психіатричних і поведінкових симптомів, включаючи апатію, депресію, тривогу, когнітивне порушення, психоз, агресію, збудження, поганий самоконтроль і порушення сну.

В одному варіанті здійснення, неврологічне або психіатричне захворювання або розлад являє собою біполярний розлад, тривогу, депресію, хворобу Альцгеймера зі збудженням, хворобу Альцгеймера з агресією або хворобу Альцгеймера зі збудженням і агресією.

В одному варіанті здійснення, неврологічне або психіатричне захворювання або розлад являє собою біполярний розлад, тривогу, депресію, деменцію, хворобу Альцгеймера, хворобу Альцгеймера зі збудженням, хворобу Альцгеймера з агресією або хворобу Альцгеймера зі збудженням і агресією, нейродегенеративний розлад, нейродегенеративний розлад з поведінковими і психологічними симптомами.

В одному варіанті здійснення, неврологічне або психіатричне захворювання або розлад являє собою поведінкові і психологічні симптоми нейродегенеративного розладу, включаючи деменцію і хворобу Альцгеймера. Поведінкові і психологічні симптоми включають розлади сприйняття, змісту мислення, настрою або поведінки, включаючи маревні ілюзії (тривожні переконання), галюцинації, збудження (легке засмучення, повторювані питання, сперечання або скарги, накопичення, ходіння, недоречний крик, крик, дезорганізуючі звуки, відмова виходити з дому), агресію (фізичну або вербальну), депресію або дисфору, тривогу (хвилювання, стеження), апатію або байдужість, розкутість, соціально неналежну поведінку, сексуально неналежну поведінку, дратівливість або рухливість, рухові порушення (повторювані дії без цілі, блукання, риття), нічну поведінку (пробудження і устанання вночі), імпульсивність, дефіцит уваги, виконавчу дисфункцію.

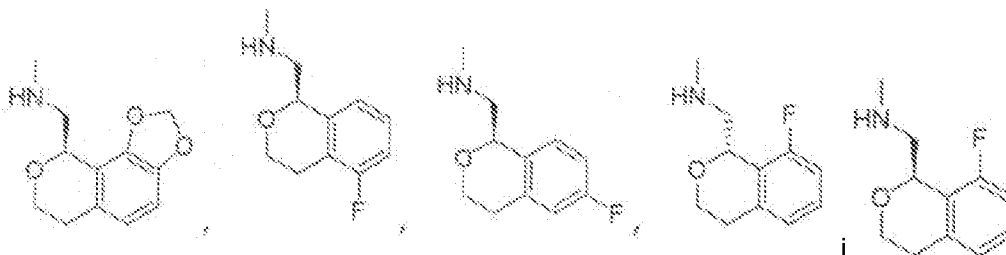
Аналізи застосовували в даному винаході для визначення репрезентативних придатних терапій. Приклади придатних терапій включають, без обмеження, терапію хвороби Альцгеймера зі збудженням, хвороби Альцгеймера з агресією і хвороби Альцгеймера зі

збудженням і агресією. Агресія і збудження являють собою стандартні симптоми при неврологічних і психіатричних захворюваннях і розладах. Агресія і збудження пов'язані з гіперактивністю підкіркових областей мозку, які можна моделювати на тваринах, застосовуючи психостимулятори (наприклад, PCP, амфетамін). Наприклад, психостимулятори викликають гіперлокомоторну активність (HLA) у тварин. Показано, що антипсихотичні засоби (наприклад, галоперидол, клозапін і рисперидон) знижують викликану психостимулятором HLA і є ефективними відносно збудження при хворобі Альцгеймера. Інші лікарські засоби, які застосовують не за схваленими показниками або проходять на даний час клінічні випробування, для лікування порушення при хворобі Альцгеймера являють собою нормотиміки, такі як літій (який також ослабляє викликану амфетаміном HLA), і антидепресанти (наприклад, циталопрам). Антидепресанти показують активність в аналізах, таких як тест на примусове плавання і тест на підвищування за хвіст. Отже, наведені вище аналізи є корисними у визначенні придатних терапій для лікування збудження при хворобі Альцгеймера і збудження/агресії при інших неврологічних і психіатричних захворюваннях і розладах.

В одному варіанті здійснення, забезпечують спосіб лікування біполярного розладу у потребуючого цього суб'єкта, який включає стадію введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

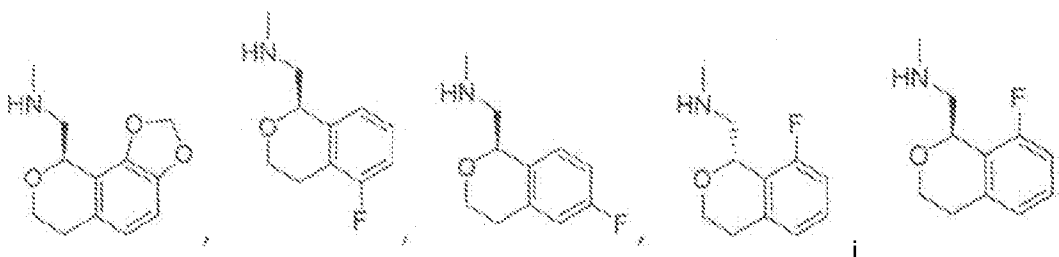
В одному варіанті здійснення, забезпечують спосіб лікування тривоги у потребуючого цього суб'єкта, який включає стадію введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення, забезпечують спосіб лікування неврологічного або психіатричного захворювання або розладу, вибраного з біполярного розладу, тривоги, депресії, хвороби Альцгеймера зі збудженням, хвороби Альцгеймера з агресією або хвороби Альцгеймера зі збудженням і агресією, у потребуючого цього суб'єкта, який включає стадію введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості сполуки, вибраної з:



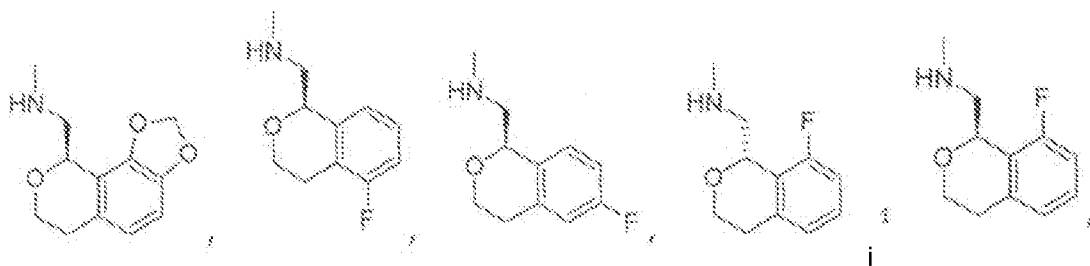
або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення, забезпечують спосіб лікування біполярного розладу у потребуючого цього суб'єкта, який включає стадію введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості сполуки, вибраної з:



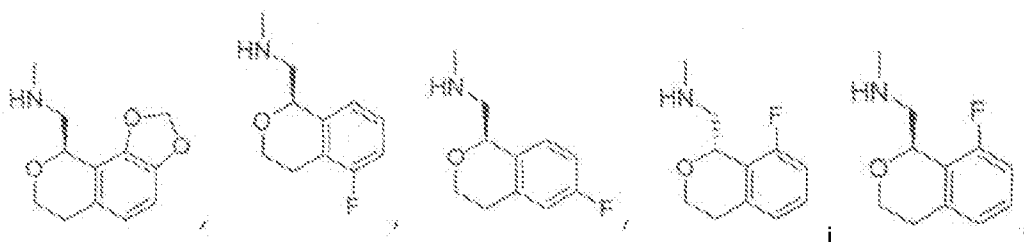
або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення даного винаходу, забезпечують спосіб лікування тривоги у потребуючого цього суб'єкта, який включає стадію введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості сполуки, вибраної з:



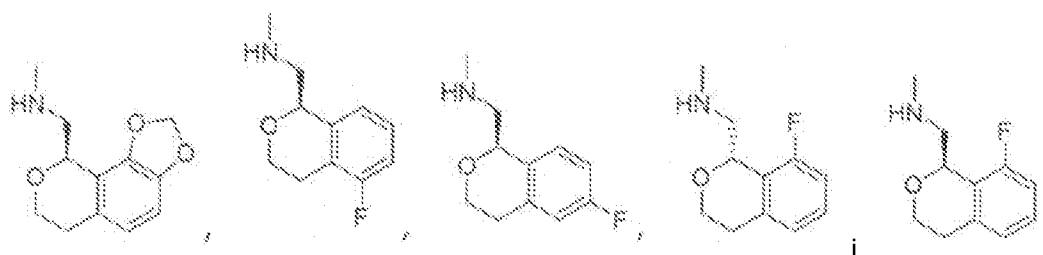
або її фармацевтично прийнятної солі.

- 5 В одному варіанті здійснення даного винаходу, забезпечують спосіб лікування депресії у потребуючого цього суб'єкта, який включає стадію введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості сполуки, вибраної з:



- 10 або її фармацевтично прийнятної солі.

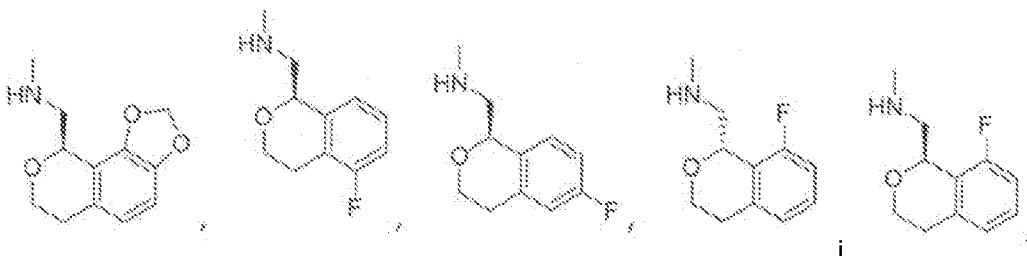
В одному варіанті здійснення даного винаходу, забезпечують спосіб лікування хвороби Альцгеймера зі збудженням у потребуючого цього суб'єкта, який включає стадію введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості сполуки, вибраної з:



- 15

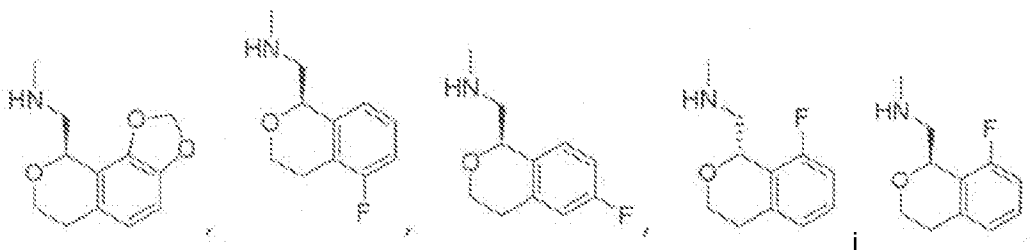
або її фармацевтично прийнятної солі.

- 20 В одному варіанті здійснення даного винаходу, забезпечують спосіб лікування хвороби Альцгеймера з агресією у потребуючого цього суб'єкта, який включає стадію введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості сполуки, вибраної з:



або її фармацевтично прийнятної солі.

- 25 В одному варіанті здійснення даного винаходу, забезпечують спосіб лікування хвороби Альцгеймера зі збудженням і агресією у потребуючого цього суб'єкта, який включає стадію введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості сполуки, вибраної з:



або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення, неврологічне або психіатричне захворювання або розлад
 5 вибирають з психозу, включаючи шизофренію (параноїдну, гебефренічну, кататонічну або
 недиференційовану), шизофреніформний розлад, шизоафективний розлад, маревний розлад,
 короточасний психотичний розлад, індукований психотичний розлад, психотичний розлад
 10 через загальний стан здоров'я і психотичний розлад, викликаний речовиною або лікарським
 засобом (наприклад, фенциклідіном, кетаміном і іншим дисоціюючим анестетиком,
 амфетаміном і іншими психостимуляторами і кокаїном), психоз, пов'язаний з афективними
 розладами, короточасний реактивний психоз, шизоафективний психоз, розлади
 "шизофренічного спектра", такі як шизоїдний або шизотипічний розлад особистості, або
 15 захворювання, пов'язане з психозом (таке як глибока депресія, маніакально-депресивний
 (біполярний) розлад, хвороба Альцгеймера і посттравматичний стресовий синдром), включаючи
 і позитивний, і негативний, і когнітивні симптоми шизофренії і інших психозів; когнітивних
 розладів, включаючи деменцію (семантичну деменцію, лобово-скроневу деменцію, деменцію з
 депресивними ознаками, хронічну, підкіркову деменцію, деменцію з тільцями Леві, комплекс
 20 паркінсонізм-ALS-деменція і деменцію, пов'язану з хворобою Альцгеймера, ішемію,
 мультиінфарктну деменцію, травму, проблеми з судинами, інсульт, ВІЛ, хворобу Паркінсона,
 хворобу Хантінгтона, синдром Дауна, хворобу Піка, хворобу Крейтцфельда-Якоба,
 перинатальну гіпоксію або зловживання психоактивними речовинами), делірію, амнестичних
 розладів або вікового зниження когнітивних функцій; тривожних розладів, включаючи гострий
 25 стресовий розлад, агорафобію, генералізований тривожний розлад, obsесивно-компульсивний
 розлад, панічну атаку, панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад, тривожний
 розлад, викликаний розлукою, соціальну фобію, специфічну фобію, тривожний розлад,
 викликаний вживанням психоактивних речовин, і тривогу через загальний стан здоров'я;
 30 розладів, пов'язаних з вживанням психоактивних речовин, і адиктивної поведінки (включаючи
 делірії, викликаний вживанням психоактивних речовин, персистуючу деменцію, персистуючий
 амнестичний розлад, психотичний розлад або тривожний розлад; переносимість, залежність
 або відмова від психоактивних речовин, включаючи алкоголь, амфетаміни, марихуану, кокаїн,
 галюциногени, інгалянти, нікотин, опіоїди, фенциклідин, седативні засоби, снодійні або
 35 анксиолітики); розладів приймання їжі, таких як ожиріння, нервова булімія, пікацизм і
 компульсивні розлади харчової поведінки; біполярних розладів, включаючи біполярний розлад I
 типу, біполярний розлад II типу, циклотимічний розлад, біполярні і споріднені розлади, викликані
 40 вживанням психоактивних речовин або лікарських засобів, біполярний і споріднений розлад у
 результаті іншого патологічного стану, інший специфічний біполярний і споріднений розлад, і
 неуточнені біполярні і споріднені розлади, депресивні розлади, включаючи уніполярну
 депресію, сезонну депресію і післяпологову депресію, атипову депресію, кататонічну депресію,
 45 психогенну депресію, хронічну депресію, передменструальний синдром (PMS) і дисфоричний
 розлад пізньої лютеїнової фази (PDD), розлади настрою через загальний стан здоров'я і
 розлади настрою, викликані вживанням психоактивних речовин; розладів уваги, навчання і
 розвитку, таких як первазивний розлад розвитку, включаючи аутистичний розлад, розлади
 50 уваги, включаючи синдром дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ), і розлад поведінки, розлади,
 такі як аутизм і розлади аутистичного спектра (включаючи синдром Аспергера, первазивний
 розлад розвитку, синдром Ретта і синдром ламкої Х-хромосоми), депресію, неускладнену
 безпам'ятність, порушення навчання в дитинстві, специфічні порушення навчання, порушення
 інтелектуального розвитку, і закрити черепно-мозкову травму; порушень рухів і симптомів,
 включаючи тремори, дискінезію, дистонію, тики, дисфонію, атаксію, міоклонус, тремор, пізню
 дискінезію, синдром неспокійних ніг, синдром Туретта, множинну системну атрофію, розсіяний
 склероз, хворобу Хантінгтона, хворобу Паркінсона і атипові паркінсонізми; епілепсії; нетримання
 сечі; ушкодження нейронів, включаючи ушкодження очей, ретинопатію або дегенерації жовтої
 плями ока, шум у вухах, порушення і втрату слуху і набряк мозку; нудоти; і розладів сну,

включаючи безсоння, порушений сон, зміну часових поясів, гіперсомнію, катаплексію, апное уві сні, обструктивне апное уві сні, розлад "швидкого сну", синдром неспокійних ніг, синдром періодичних рухів кінцівок, розлад циркадного ритму сну, дисанію, лунатизм, нічні кошмари, нічне нетримання сечі, розлад сну зі швидким рухом очей, розлад сну, пов'язаний з позмінною роботою, надмірну денну сонливість, розлад, пов'язаний з порушенням 24-годинного циклу сон-неспанья, параліч сну і нарколепсію.

У деяких варіантах здійснення, неврологічне або психіатричне захворювання або розлад являє собою хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, депресію, когнітивне порушення, інсульт, шизофренію, синдром Дауна або фетальний алкогольний синдром. У деяких варіантах здійснення, неврологічний або психіатричний розлад являє собою хворобу Альцгеймера. У деяких варіантах здійснення, неврологічний або психіатричний розлад являє собою хворобу Паркінсона. У деяких варіантах здійснення, неврологічний або психіатричний розлад являє собою депресію. У деяких варіантах здійснення, неврологічний або психіатричний розлад являє собою когнітивне порушення. У деяких варіантах здійснення, когнітивне порушення являє собою когнітивну дисфункцію, пов'язану з депресією, наприклад великий депресивний розлад. У деяких варіантах здійснення, неврологічний або психіатричний розлад являє собою інсульт. У деяких варіантах здійснення, неврологічний або психіатричний розлад являє собою шизофренію. У деяких варіантах здійснення, неврологічний або психіатричний розлад являє собою синдром Дауна. У деяких варіантах здійснення, неврологічний або психіатричний розлад являє собою фетальний алкогольний синдром.

У деяких варіантах здійснення, неврологічне або психіатричне захворювання або розлад являє собою біполярний розлад. Біполярні розлади (включаючи біполярний розлад I і II типу) являють собою серйозні психіатричні розлади, які поширені у приблизно 2 % населення і уражують однаково обидві статі. Це оборотно-ремітуюче захворювання, що характеризується циклами між піднесеним (тобто маніакальним) і депресивним настроями, що відрізняє його від інших розладів, таких як великий депресивний розлад і шизофренія. Біполярний розлад I типу визначають як виникнення повного маніакального епізоду, хоча більшість індивідів відчувають значну депресію. Симптоми манії включають піднесений або дратівливий настрій, гіперактивність, марення величі, знижену необхідність у сні, стрибки думок і, у деяких випадках, психоз. Депресивні епізоди характеризуються ангедонією, смутним настроєм, безнадійністю, низькою самооцінкою, зниженням концентрації і загальмованістю. Біполярний розлад II типу визначають як виникнення великого депресивного епізоду і гіпоманіакального (менш важкої манії) епізоду, хоча суб'єкти проводять значно більше часу в депресивному стані. Інші споріднені захворювання включають циклотимічний розлад.

У деяких варіантах здійснення, неврологічне або психіатричне захворювання або розлад являє собою шизофренію. Шизофренія являє собою розлад невідомого походження, який звичайно виникає в перший раз у старшому підлітковому віці і відзначений характеристиками, такими як психотичні симптоми, фазове прогресування і розвиток і/або погіршення соціальної поведінки і професійних можливостей. Характеристичні психотичні симптоми являють собою розлад змісту думок (наприклад, множинний, фрагментарний, незв'язний, неправдоподібний або просто маревний зміст або ідеї переслідування) і розумових здатностей (наприклад, втрата асоціації, політ уяви, непослідовність аж до незрозумілості), а також розлади сприйняття (наприклад, галюцинації), емоції (наприклад, несерйозні або неадекватні емоції), самосприйняття, наміри, імпульси і/або міжлюдські відносини, і психомоторні розлади (наприклад, кататонія). Інші симптоми також пов'язані з даним розладом. Шизофренію класифікують по підгрупах: параноїдальний тип, що характеризується мареннями і галюцинаціями і відсутністю порушення процесу мислення, дезорганізованою поведінкою і емоційною тупістю; дезорганізований тип, також називаний "гебефренічною шизофренією", при якій порушення розумових здібностей і сплосчення емоцій присутні разом; кататонічний тип, при якому проявляються значні психомоторні розлади, і симптоми можуть включати кататонічний ступор і воскову гнучкість; і недиференційований тип, при якому психотичні симптоми присутні, але критерії для параноїдального, дезорганізованого або кататонічного типу не задовольняються. Симптоми шизофренії звичайно проявляють себе по трьох широких категоріях: позитивні, негативні і когнітивні симптоми. Позитивні симптоми являють собою симптоми, які являють собою "надлишок" нормального переживання, такі як галюцинації і марення. Негативні симптоми являють собою симптоми, коли суб'єкт страждає від нестачі нормального переживання, такі як ангедонія і відсутність соціальної взаємодії. Когнітивні симптоми належать до когнітивних порушень у шизофреніків, таких як відсутність постійної уваги і порушення прийняття рішення.

У деяких варіантах здійснення, неврологічне або психіатричне захворювання або розлад являє собою тривожний розлад. Тривожні розлади характеризуються страхом, тривогою і занепокоєнням, звичайно генералізованим і несфокусованим, як гіперреакція на ситуацію. Тривожні розлади відрізняються по ситуаціях або типах об'єктів, які викликають страх, тривогу або поведінку уникання, і пов'язані з ними когнітивні здатності формувати ідеї. Тривога відрізняється від страху в тому, що тривога являє собою емоційну реакцію на передбачувану майбутню загрозу, тоді як страх пов'язаний з передбачуваною або реальною безпосередньою загрозою. Вони також відрізняються по змісту пов'язаних думок і переконань. Приклади тривожних розладів включають тривожний розлад у результаті розлуки, селективний мутизм, специфічну фобію, соціальний тривожний розлад (соціальну фобію), панічний розлад, панічну атаку, агорафобію, генералізований тривожний розлад, тривожний розлад, викликаний вживанням психоактивних засобів або лікарських засобів, тривожний розлад у результаті іншого захворювання, тривожний розлад, пов'язаний з захворюванням, соціальний (прагматичний) комунікативний розлад, інший специфічний тривожний розлад, і неуточнений тривожний розлад; розлади, споріднені зі стресом, включаючи реактивний розлад прихильностей, розгальмований розлад соціалізації, посттравматичний стресовий розлад (PTSD), гострий стресовий розлад і порушення адаптації.

Когнітивне порушення включає зниження когнітивних функцій або доменів когнітивних функцій, наприклад робочої пам'яті, уваги і пильності, вербального навчання і пам'яті, зорового навчання і пам'яті, мислення і вирішення проблем (наприклад, виконавчої функції, швидкості обробки і/або соціального пізнання). Зокрема, когнітивне порушення може вказувати на дефіцит уваги, неорганізоване мислення, повільне мислення, труднощі в розумінні, погану концентрацію, погіршення вирішення проблем, погану пам'ять, труднощі у вираженні думок і/або труднощі в інтеграції думок, почуттів і поведінки або труднощі в пригніченні недоречних думок.

У деяких варіантах здійснення, неврологічне або психіатричне захворювання або розлад включає порушення пізнання (домени когнітивних функцій, як визначено DSM-5, являють собою: комплексну увагу, виконавчу функцію, навчання і пам'ять, мовлення, перцептивно-моторне, соціальне пізнання). У деяких варіантах здійснення, неврологічний або психіатричний розлад пов'язаний з порушенням дофамінового сигнального шляху. У деяких варіантах здійснення, неврологічний або психіатричний розлад пов'язаний з дисфункцією базальних гангліїв. У деяких варіантах здійснення, неврологічний або психіатричний розлад пов'язаний з розрегульованою руховою активністю. У деяких варіантах здійснення, неврологічний або психіатричний розлад пов'язаний з порушенням функціонування префронтальної кори.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування одного або більше симптомів неврологічного і/або психіатричного захворювання або розладу, описуваних у даному винаході. Дані захворювання і розлади включають розлади настрою, включаючи біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу, манію, циклотимічний розлад, біполярні і споріднені розлади, викликані вживанням психоактивних засобів або лікарських засобів, біполярні і споріднені розлади у результаті іншого захворювання, інший специфічний біполярний і споріднений розлад і неуточнені біполярні і споріднені розлади; психотичні розлади, включаючи шизофренію, розлад шизофренічного спектра, гостру шизофренію, хронічну шизофренію, NOS-шизофренію, шизоїдний розлад особистості, шизотипічний розлад особистості, маревний розлад, психоз, психотичний розлад, короткий психотичний розлад, індукований психотичний розлад, психотичний розлад через загальний стан здоров'я, психоз, викликаний вживанням психоактивних речовин (наприклад, кокаїну, алкоголю, амфетаміну), шизоафективний розлад, збудження, агресію, делірій, каталепсію, кататонію, дисоціативний розлад особистості, параноїдний розлад особистості, психотичну депресію, шизотипічний розлад особистості, дезінтегративний розлад (синдром Геллера), дезінтегративний психоз, дисоціативну амнезію, розлад, що проявляється соматичними симптомами, психоз Паркінсона, збуджуваний психоз, синдром Туретта і органічний або NOS-психоз; депресивні розлади, включаючи порушення регуляції настрою, великий депресивний розлад (MDD) (включаючи великий депресивний епізод), дистимію, персистентний депресивний розлад (дистимію), депресію, стійку до лікування, дисфоричний розлад пізньої лютеїнової фази, депресивний розлад, викликаний вживанням психоактивних засобів або лікарських засобів, депресивний розлад у результаті іншого захворювання, інший специфічний депресивний розлад і неуточнений депресивний розлад; тривожні розлади; і інші захворювання, включаючи зловживання або залежність від психоактивних речовин (наприклад, нікотин, алкоголь, кокаїн), залежність, розлад, пов'язаний з інтернет-іграми, розлади харчової поведінки, розлади поведінки, судоми, запаморочення, епілепсію, збудження, агресію, нейродегенеративне захворювання, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, дискінезію, хворобу Хантінгтона,

деменцію, передменструальну дисфорию, синдром дефіциту уваги (ADD) і розлад дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD), гіперкінетичний синдром, аутизм, розлад аутистичного спектра, обсессивно-компульсивний розлад, біль, фіброміалгію, мігрень, когнітивне порушення, порушення рухів, синдром неспокійних ніг (RLS), множинний склероз, первинно-прогресуючий розсіяний склероз, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, дискінезію, множинний склероз, розлад сну, апное уві сні, нарколепсію, надмірну денну сонливість, порушення біоритму, сонливість як побічний ефект приймання лікарських засобів, безсоння, сексуальну дисфункцію, гіпертензію, блювання, хворобу Леша-Найхена, хворобу Вільсона, синдром Ретта і хорею Хантінгтона. У деяких варіантах здійснення, неврологічні і/або психіатричні розлади включають збудження і агресію.

У деяких варіантах здійснення, збудження і агресія пов'язані з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона і/або аутизмом.

У деяких варіантах здійснення, неврологічні і/або психіатричні захворювання або розлади являють собою обсессивно-компульсивний розлад і споріднені розлади (наприклад, дисморфофобію, розлад, пов'язаний з накопиченням, трихотиломанію, екскавіацію).

У деяких варіантах здійснення, неврологічні і/або психіатричні захворювання або розлади являють собою антисоціальну поведінку, розлади спонукання і поведінки, включаючи зухвалий опозиційний розлад, інтермітуючий експлозивний розлад, розлад поведінки, антисоціальний розлад особистості, піроманію, kleptomaniю, інші специфічні антисоціальні розлади, розлади спонукання і поведінки, неуточнені антисоціальні розлади, розлади спонукання і поведінки.

Депресивні розлади включають великий депресивний розлад і дистимію і пов'язані з пригніченим настроєм (смутом), поганою концентрацією, безсонням, утомою, порушенням апетиту, надмірною провинною і думками про самогубство.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування одного або більше симптомів, включаючи депресію (наприклад, великий депресивний розлад або дистимію); біполярний розлад, сезонний афективний розлад; когнітивний розлад; розлад, пов'язаний зі сном (наприклад, апное уві сні, безсоння, нарколепсія, катаплексія), включаючи розлади сну, які викликані психіатричними захворюваннями; синдром хронічної втоми; тривогу (наприклад, загальний тривожний розлад, соціальний тривожний розлад, панічний розлад); обсессивно-компульсивний розлад; постклімактеричні вазомоторні симптоми (наприклад, нападоподібне відчуття жару, нічна пітливість); нейродегенеративне захворювання (наприклад, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, латеральний аміотрофічний склероз, первинний латеральний склероз, прогресуюча м'язова атрофія, прогресуючий бульбарний (атрофічний) параліч, псевдобульбарний синдром, спінальна м'язова атрофія (наприклад, СМА I типу, також відома як хвороба Вердніга-Гоффманна, СМА II типу, СМА III типу, також відома як хвороба Кугельберга-Веландера, і хвороба Кеннеді, також відома як прогресуюча спінобульбарна м'язова атрофія), хвороба Галлервордена-Шпатца, хвороба Зейттельбергера (дитяча нейроаксональна дистрофія), адренолейкодистрофія, хвороба Александера, аутосомно-домінантна мозочкова атаксія (ADCA), істинна вегетативна недостатність (синдром Бредбері-Егглстона), синдром CADASIL і неврональний цероїд-ліпофусцинозні розлади, такі як хвороба Баттена (хвороба Шпільмейера-Фогта-Шегрена)); маніакальний розлад; дистимічний розлад і ожиріння.

У деяких варіантах здійснення, депресивний розлад пов'язаний з високою суїцидальністю або суїцидальними ідеями. Управління по контролю над продуктами харчування і ліками США прийняло етикетку "у чорній рамці", повідомлення, що вказує на те, що антидепресанти можуть створювати ризик суїцидального мислення і поведінки у деяких дітей, підлітків і молоді (аж до 24 років) з депресивним розладом, таким як MDD. У деяких варіантах здійснення, забезпечується сполука не підвищує ризик суїцидального мислення і/або поведінки у дітей, підлітків і молоді (аж до 24 років) з депресивним розладом, наприклад MDD. У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування одного або більше симптомів депресивного розладу (наприклад, MDD) у дітей, підлітків і молоді без підвищення ризику суїцидального мислення і/або поведінки.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування одного або більше симптомів, включаючи старече слабоумство, хворобу Альцгеймера з раннім початком, деменцію типу Альцгеймера, втрату когнітивних функцій, втрату пам'яті, амнезію/амнестичний синдром, порушення свідомості, кому, зниження уваги, порушення мовлення, агнозію, афазію, апраксію, легке когнітивне порушення (MCI), м'яку безпам'ятність, м'який нейродегенеративний розлад, серйозний нейродегенеративний розлад, нейродегенеративний розлад у результаті захворювання (наприклад, хвороби Хантінгтона, хвороби Паркінсона, пріонової хвороби,

черепно-мозкової травми, ВІЛ або СНІД), хворобу Бінсвангера (підкіркова лейкоенцефалопатія) і синдром Капгра.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування одного або більше симптомів болю, наприклад невropатичного болю, невropатичного болю, супроводжуваного підвищеною чутливістю, або запального болю. У деяких варіантах здійснення, біль являє собою невropатичний біль, включаючи постгерпетичну (або після оперізувального лишая) невралгію, рефлекторну симпатичну дистрофію/каузалгію або травму нерва, фантомний біль кінцівки, синдром зап'ястного каналу і периферичну невropатію (наприклад, діабетичну невropатію або невropатію, викликану хронічним вживанням алкоголю). У деяких варіантах здійснення, біль являє собою гострий біль, ноцицептивний біль, біль при артриті, біль при ревматоїдному артриті, остеоартриті, біль у суглобах, м'язово-скелетний біль у спині, біль, дорсалгію, випинання диска, біль у стегні, вісцеральний біль, головний біль, головний біль напруження, гострий головний біль напруження, хронічний головний біль напруження, хронічний кластерний головний біль, звичайну мігрень, класичну мігрень, кластерний головний біль, змішаний головний біль, посттравматичний головний біль, головний біль при напруженні очей, короткочасний односторонній невралгічний головний біль, синдром SUNCT, оперізувальний лишай, гострий оперізувальний лишай, оперізувальний герпес, постгерпетичну невралгію (оперізувальний лишай), каузалгію, центральний біль, центральний больовий синдром, хронічний біль у спині, невралгію, синдром невropатичного болю, невropатію, діабетичну невropатію, невropатію, пов'язану з діабетом, діабетичну невралгію, фіброзит, периферичну невropатію, викликану хіміотерапією, захворювання периферичних нервів, периферичну невropатію, невралгію, травму нерва, невropатичний біль з супутньою підвищеною чутливістю, комплексний регіональний больовий синдром, компресійну невropатію, черепно-лицьовий біль, хронічний біль у суглобах, хронічний біль у колінах, хронічний больовий синдром, біль при раку, невралгію трійчастого нерва, тригемінальну невралгію, рефлекторну симпатичну каузалгію, болісну периферичну невropатію, травму спинного нерва, арахноїдит, біль у спині, синдром Бернхардта-Рота (невралгія латерального шкірного нерва стегна), синдром зап'ястного каналу, синдром спинномозкової рідини, хворобу Шарко-Марі-Тута, спадкову моторну і сенсорну невropатію, перонеальну м'язову атрофію, кластерний синдром, куприковий больовий синдром, компартментний синдром, дегенеративне захворювання міжхребцевих дисків, синдром невдало оперованого хребта, генітально-тазовий розлад/порушення проникнення, подагру, запальний біль, поперекову радикулопатію, неврому (болісний шрам), біль, пов'язаний з розсіяним склерозом, дисфункцію тазової діафрагми, фантомний біль у кінцівці, синдром грушоподібного м'яза, психогенний біль, корінцевий больовий синдром, синдром Редера, рефлекторний біль, синдром рефлекторної симпатичної дистрофії, попереково-крижовий радикуліт, біль при попереково-крижовому радикуліті, сколіоз, грижу міжхребцевого диска, соматичний біль, стеноз хребетного каналу, синдром скутої людини/синдром м'язової скутості, біль кукси, біль, симпатично підтримуваний біль, синдром Толоса-Ханта, хлистову травму або біль, пов'язаний з хворобою Лайма.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування одного або більше симптомів, включаючи ожиріння; мігрень або головний біль при мігрені; і сексуальну дисфункцію у чоловіків або жінок, включаючи, без обмеження, сексуальну дисфункцію, викликану психологічними і/або фізіологічними факторами, еректильну дисфункцію, передчасну еякуляцію, сухість піхви, відсутність сексуального збудження, неможливість досягти оргазму, і психосексуальну дисфункцію, включаючи, без обмеження, пригнічений статевий потяг, пригнічене статеве збудження, пригнічений жіночий оргазм, пригнічений чоловічий оргазм, функціональну диспареунію, функціональний вагінізм і нетипову психосексуальну дисфункцію.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу пригнічення швидкого руху очей (REM) як під час сну, так і в денний час.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу пригнічення або усунення патологічного або надлишкового REM уночі або в денний час.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування одного або більше симптомів, включаючи катаплексію (раптові мимовільні минущі напади м'язової слабкості або параліч під час неспання); порушення нічного сну/фрагментований сон, пов'язаний з нарколепсією або іншими захворюваннями; сонний параліч, пов'язаний з нарколепсією або іншими захворюваннями; гіпнотичні і гіпнопомпичні галюцинації, пов'язані з нарколепсією або іншими захворюваннями; і надмірну денну сонливість, пов'язану з нарколепсією, апное уві сні або розлад, пов'язаний з позмінною роботою, і інші захворювання, такі як рак, синдром хронічної втоми і фіброміалгія.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування одного або більше симптомів рухових захворювань або розладів, включаючи акінезію, акінетико-ригідні синдроми, дискінезію і дистонію. Приклади акінезії і акінетико-ригідних синдромів включають хворобу Паркінсона, медикаментозний паркінсонізм, постенцефалітичний паркінсонізм, вторинний паркінсонізм, синдроми паркінсонізму плюс, атипичний паркінсонізм, ідіопатичний паркінсонізм, прогресуючий над'ядерний параліч, множинну системну атрофію, кортикобазальну дегенерацію, комплекс паркінсонізм-ALS-деменція і кальцифікацію базальних ядер головного мозку, паркінсонізм, викликаний лікарським засобом (наприклад, паркінсонізм, викликаний нейрорептиком, зловласний нейрорептичний синдром, гостра дистонія, викликана нейрорептиком, гостра акатизія, викликана нейрорептиком, тардивна дискінезія, викликана нейрорептиком, і постуральний тремор, викликаний лікарським засобом), синдром Жилія де ла Туретта, епілепсію, м'язові спазми і розлади, асоційовані з м'язовою еластичністю і слабкістю, включаючи тремори. Приклади дискінезії включають дискінезію, викликану лікарським засобом (наприклад, L-DOPA), тремор (такий як тремор при спокої, постуральний тремор, інтенційний тремор), хорею (наприклад, хорею Сиденгама, хворобу Хантінгтона, спадкову доброякісну хорею, нейроакантоцитоз, симптоматичну хорею, медикаментозну хорею і гемібалізм), міоклонус (включаючи генералізований міоклонус і фокальний міоклонус), тики (включаючи прості тики, складні тики і симптоматичні тики). Приклади дистонії включають генералізовану дистонію, ідіопатичну дистонію, медикаментозну дистонію, симптоматичну дистонію, пароксизмальну дистонію, фокальну дистонію, блефароспазм, оромандибулярну дистонію, спазматичну дисфонію, спазматичну кривошию, аксіальну дистонію, дистонічний графоспазм, судоми і геміплегічну дистонію. Інші приклади рухових захворювань або розладів включають стереотипне порушення рухів, персистуюче (хронічне) порушення рухів, порушення рухів, викликане прийманням лікарського засобу, психогенні порушення рухів, порушення рухів, викликане вживанням психоактивних засобів або лікарських засобів, екстрапірамідні порушення рухів, гіперкінетичні порушення рухів, гіпокінетичні порушення рухів, альтернуючу геміплегію, синдром Ангельмана, хворобу Галлервордена-Шпатца, атаксію, прогресуючий мозочковий тремор, атаксію-телеангіектазію (синдром Луї-Бар), атаксію Фрідрейха, спадкову спінальну атаксію, спадковий спінальний склероз, хворобу Мачадо-Джозефа, спіноцеребелярну атаксію, прогресуючу міоклонічну атаксію, атетоз, балізм, блефароспазм (посмикування очей), дитячий церебральний параліч, пізню дистонію, пізню дискінезію, ідіопатичну торсіонну дистонію, торсіонну дистонію, фокальну дистонію, ідіопатичну сімейну дистонію, ідіопатичну несімейну дистонію, цервікальну дистонію (спастична кривошия), первинну дистонію, орофациальну дистонію, диспраксію, бульбоспінальну м'язову атрофію (хвороба Кеннеді), синдром Шая-Драгера і синдром м'язової скрутості (синдром скрутої людини).

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування одного або більше симптомів епілепсії і/або судом, включаючи абдомінальну епілепсію, малий епілептичний напад, набуту епілепсію, набуту епілептиформну афазію, синдром Екарді, хворобу Альперса, синдром Альперса-Гуттенлохера, синдром Ангельмана, доброякісну фокальну епілепсію; доброякісну фокальну епілепсію дитячого віку, доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію, доброякісну роландичну епілепсію (BRE), розлад CDKL5, дитячу абсансну епілепсію, прогресуючий мозочковий тремор, синдром Дузе, синдром Драве, дисконітивні осередкові судоми, епілепсію з великим епілептичним нападом, епілепсію з міоклонічним абсансом, епілептичну геміплегію, фебрильні напади, фокальний епілептичний напад, лобову епілепсію, генералізовані тоніко-клонічні судоми, генетичну епілепсію, синдром дефіциту Glut1, гіпоталамову гамартому, ідіопатичну епілепсію, генералізовану ідіопатичну епілепсію, ідіопатичні локальні епілепсії, ідіопатичну парціальну епілепсію, ідіопатичні судоми, ювенільну абсанс-епілепсію, ювенільну міоклонічну епілепсію, хворобу Лафора, прогресуючу міоклонічну епілепсію Лафора, синдром Ландау-Клефнера, синдром Лассюра-Грема-Літтла, синдром Леннокса, синдром Леннокса-Гасто, клінічно рефрактерну епілепсію, мезіальний-скроневиий склероз, міоклонічні судоми, епілепсію немовлят, епілепсію потиличної частки, синдром Отахара, синдром Панайотопулоса, епілепсію тім'яної частки, епілепсію PCDH19, світлочутливу епілепсію, прогресуючі міоклонічні епілепсії, енцефаліт Расмуссена, синдром Расмуссена, рефрактерну епілепсію, судомний розлад, епілептичний статус, синдром Стерджа-Вебера, симптоматичну генералізовану епілепсію, симптоматичну парціальну епілепсію, пов'язаний з ТВСК синдром ID, епілепсію скроневої частки, судоми скроневої частки, тоніко-клонічні судоми, синдром Веста, тремор, мозочковий тремор, тремор, пов'язаний з відтоком з мозочка, інтенційний тремор, есенційний тремор, доброякісний есенційний тремор, тремор при хворобі Паркінсона і постуральний тремор, викликаний прийманням лікарського засобу.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування неврологічного і/або психіатричного захворювання або розладу, описаного в даному винаході, який включає введення сполуки даного винаходу в комбінації з одним або більше фармацевтичними агентами. Придатні фармацевтичні агенти, які можна застосовувати в комбінації зі сполуками даного винаходу, включають лікарський засоби проти хвороби Паркінсона, лікарський засоби проти хвороби Альцгеймера, антидепресанти, антипсихотичні лікарські засоби, протиішемічні лікарські засоби, агенти, що пригнічують ЦНС, антихолінергічні агенти, ноотропні агенти, лікарські засоби для лікування епілепсії, лікарські засоби для підвищення уваги (наприклад, ADD/ADHD), лікарські засоби, що сприяють здоровому сну, лікарські засоби, що сприяють неспанню, і лікарські засоби для боротьби з болем. У деяких варіантах здійснення, придатні фармацевтичні агенти являють собою анксиолітики.

Придатні лікарські засоби проти хвороби Паркінсона включають допамінзаміщувальну терапію (наприклад, L-DOPA, карбідopa, інгібітори COMT, такі як ентакапон або толкапон), агоністи допаміну (наприклад, агоністи D1, агоністи D2, змішані агоністи D1/D2, бромокриптин, перголід, каберголін, ропінірол, праміпексол, пірибедил або апоморфін у комбінації з домперидоном), гістамінові H2 антагоністи, інгібітори моноаміноксидази (такі як селегілін, разагілін, сафінамід і транілципромін), деякі нестандартні антипсихотичні засоби, такі як пімавансерин (недофамінергічний нестандартний антипсихотичний і інверсний агоніст серотонінових 5-HT_{2A} рецепторів), і амантадин.

У деяких варіантах здійснення, сполуки даного винаходу можна застосовувати в комбінації з леводопою (з або без селективного інгібітору екстрацеребральної декарбоксилази, такого як карбідopa або бенсеразид), антихолінергічними лікарськими засобами, такими як біпериден (необов'язково у вигляді його гідрохлоридної або лактатної солі) і тригексифенідил(бензгексил)гідрохлорид, інгібіторами COMT, такими як ентакапон або толкапон, інгібіторами MAO A/B, антиоксидантами, A2a аденозиновими рецепторними антагоністами, холінергічними агоністами, NMDA рецепторними антагоністами, антагоністами серотонінових рецепторів і агоністами допамінових рецепторів, такими як алентемол, бромокриптин, фенолдопам, лізурид, наксаголід, перголід і праміпексол. Ясно, що допаміновий агоніст може бути у вигляді фармацевтично прийнятної солі, наприклад гідробромід алентемолу, мезилат бромокриптину, мезилат фенолдопаму, гідрохлорид наксаголіду і мезилат перголіду. Лізурид і праміпексол звичайно застосовують у несольовій формі.

Придатні лікарські засоби проти хвороби Альцгеймера включають інгібітори бета-секретази, інгібітори гамма-секретази, інгібітори холінестерази, такі як донепезил, галантамін або ривастигмін, інгібітори HMG-CoA-редуктази, НПЗП, включаючи ібупрофен, вітамін Е і антиамілоїдні антитіла. У деяких варіантах здійснення, лікарський засіб проти хвороби Альцгеймера являє собою мемантин.

Придатні антидепресанти і протитривожні агенти включають інгібітори зворотного захоплення норепінефрину (включаючи третинні амінові трициклічні сполуки і вторинні амінові трициклічні сполуки), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), інгібітори моноаміноксидази (MAOI), оборотні інгібітори моноаміноксидази (RIMAs), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (SNRI), антагоністи кортикотропін-релізінг-фактора (CRF), α-адренорецепторні антагоністи, антагоністи рецептора нейрокініну-1, нестандартні антидепресанти, бензодіазепіни, агоністи або антагоністи 5-HT_{1A}, особливо часткові агоністи 5-HT_{1A}, і антагоністи кортикотропін-релізінг-фактора (CRF).

Конкретні придатні антидепресанти і протитривожні агенти включають амітриптилін, кломіпрамін, доксерін, іміпрамін і триміпрамін, амоксапін, дезипрамін, циталопрам, есциталопрам, мапротилін, нортриптилін і протриптилін; флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін; ізокарбоксазид, фенелзин, транілципромін і селегілін; моклобемід; венлафаксин; дезвенлафаксин, дулоксетин; апрелітант; бупропіон, гідрохлорид вілазодону, міртазапін, літій, нефазодон, тразодон і вілоксазин; алпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, хлоразепат, діазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам і празепам; буспірон, флезиноксан, гепірон і іпсапірон, ребоксетин, вортиоксетин, клоразепат і кетамін і їх фармацевтично прийнятні солі. У деяких варіантах здійснення, придатні антидепресанти і протитривожні агенти являють собою тіанептин або його фармацевтично прийнятні солі.

Придатні антипсихотичні агенти і нормотиміки включають антагоністи D₂, антагоністи 5HT_{2A}, нестандартні антипсихотичні засоби, літій і протисудомні засоби.

Конкретні придатні антипсихотичні агенти і нормотиміки включають хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, амисульприд, перфеназин, тіорідазин, трифлуоперазин, арипіпразол, асенапін, клозапін, оланзапін, паліперидон, брекспіразол, паліперидон, карипразин, пімавансерин, ілоперидон, луматеперон, MIN-101, кветіапін, рисперидон,

зипразидон, люрсидон, флупентиксол, левомепромазин, периціазин, перфеназин, пімозид, прохлорперазин, зуклопентиксол, оланзапін і флуоксетин, літій, карбамазепін, ламотриджин, вальпроєву кислоту, ілоперидон, тіотиксен, габапентин, тіагабін і їх фармацевтично прийнятні солі.

5 Придатні лікарські засоби для лікування епілепсії включають леветирацетам, окскарбазепін, клобазам, ретигабін, зонісамід, фелбаматом, ацетат есклікарбазепіну, лакозамід, карбамазепін, тіагабін, метсуксимід, прогабід, вальпроєву кислоту, ламотриджин, бриварацетам, руфінамід, топірамат і перампанел.

10 Придатні лікарські засоби для поліпшення уваги включають метилфенідат, атомоксетин, гуанфацин, D-амфетамін, ліздексамфетамін, метиламфетамін і клонідин.

Придатні лікарські засоби, що сприяють здоровому сну, включають рамелтеон, триазолам, зопіклон, есзопіклон, золпідем, темазепам і тразодон.

Придатні лікарські засоби, що сприяють неспанню, включають модафініл, D-амфетамін, кофеїн і армодафініл.

15 Придатні лікарські засоби для зниження болю включають декстрометорфан, тапентадол, бупренорфін, кодеїн, фентаніл, гідрокодон, гідроморфон, морфін, налоксегол, оксикодон, трамадол, габапентил, дифлупреднат, прегабалін, ацетилсаліцилову кислоту, бромфенак, диклофенак, дифлунізал, індометацин, кеторолак, меоксикан і напроксен.

20 У деяких варіантах здійснення, сполуки і композиції даного винаходу можна застосовувати в комбінації з іншими терапіями. Придатні терапії включають психотерапію, когнітивно-поведінкову терапію, електроконвульсивну терапію, транскраніальну магнітну стимуляцію, стимуляцію блукаючого нерва, глибоку стимуляцію головного мозку.

25 Точна необхідна кількість буде змінюватися від суб'єкта до суб'єкта, залежно від виду, віку і загального стану суб'єкта, тяжкості захворювання, конкретного агента, способу його введення і подібного. Сполуки і композиції даного винаходу переважно формулюють у вигляді одиничних дозованих форм для простоти введення і однорідності дозування. Вираз "одинична дозована форма", як застосовують у даному винаході, стосується фізично дискретної одиниці агента, придатного для суб'єкта, якого лікують. Однак ясно, що сумарна денна доза сполук і композицій даного винаходу буде визначатися лікарем за результатами ретельної медичної оцінки.

30 Фармацевтично прийнятні композиції даного винаходу можна вводити людям і іншим тваринам перорально, ректально, парентерально, інтрацистерально, інтравагінально, інтраперитонеально, місцево (у вигляді порошків, мазей або крапель), букально, сублінгвально, у вигляді перорального або назального спрею або подібного, залежно від тяжкості інфекції, яку лікують. У деяких варіантах здійснення, сполуки даного винаходу можна вводити перорально або парентерально при рівнях доз від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг, переважно від приблизно 1 мг/кг до приблизно 25 мг/кг, ваги тіла суб'єкта на день, один або декілька разів на день, одержуючи необхідний терапевтичний ефект.

35 У деяких варіантах здійснення, комбінацію двох або більше терапевтичних агентів можна вводити разом зі сполуками даного винаходу. У деяких варіантах здійснення, комбінацію трьох або більше терапевтичних агентів можна вводити зі сполуками даного винаходу.

40 Інші приклади агентів, з якими можна комбінувати сполуки і композиції даного винаходу, включають: вітаміни і біологічно активні добавки, протиблювотні засоби (наприклад, 5-HT₃ рецепторні антагоністи, допамінові антагоністи, NK1 рецепторні антагоністи, антагоністи гістамінових рецепторів, канабіноїди, бензодіазепіни або антихолінергічні засоби), агенти для лікування множинного склерозу (MS), такі як інтерферон (наприклад, Avonex® і Rebif®, далфампридин, алемтузумаб), Сорахопе® і мітоксантрон; терапії для лікування хвороби Хантінгтона, такі як тетрабеназин; терапії для лікування астми, такі як албутерол і Singulair®; протизапальні агенти, такі як кортикостероїди, блокатори TNF, IL-1 RA, азатіоприн і сульфасалазин; імуномодуючі і імуносупресорні агенти, такі як циклоспорин, такролімус, рапаміцин, мікофенолят мофетилу, інтерферони, кортикостероїди, циклофосфамід, азатіоприн і сульфасалазин; нейротрофічні фактори, такі як інгібітори ацетилхолінергестери, інгібітори MAO, інтерферони, протисудомні агенти, блокатори іонних каналів, рилузол, агенти для лікування серцево-судинних захворювань, такі як бета-блокатори, інгібітори ACE, діуретики, нітрати, блокатори кальцієвих каналів і статини, фібрати, інгібітори поглинання холестерину, секвестранти жовчних кислот і ніацин; агенти для лікування захворювань печінки, такі як кортикостероїди, холестирамін, інтерферони і противірусні агенти; агенти для лікування захворювань крові, такі як кортикостероїди, антилейкемічні агенти і фактори росту; агенти для лікування імунодефіцитних розладів, такі як гамма-глобулін; і протидіабетичні агенти, такі як бігуаніди (метформін, фенформін, буформін), тіазолідиндіони (росиглітазон, піоглітазон, троглітазон), сульфонілсечовини (толбутамід, ацетогексамід, толазамід, хлорпропамід, гліпізид,

глібенкламід, глімепірид, гліклазид), меглітиніди (репаглінід, натеглінід), інгібітори альфа-глюкозидази (міглітол, акарбоза), міметики інкретину (ексенатид, ліраглутид, таспоглутид), аналоги шлункового інгібіторного пептиду, інгібітори DPP-4 (вілдагліптин, ситагліптин, саксагліптин, лінагліптин, алогліптин), амілінові аналоги (прамліпін) і інсулін і аналоги інсуліну.

5 У деяких варіантах здійснення, сполуку даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у комбінації з антисмисловим агентом, моноклональним або поліклональним антитілом або терапевтичним засобом міРНК.

Дані додаткові агенти можна вводити окремо від композиції, яка містить сполуку даного винаходу, як частину багатодозового режиму. Альтернативно, дані агенти можуть бути частиною одиначної дозованої форми, змішані разом зі сполукою даного винаходу в одній композиції. При введенні як частини багатодозового режиму, два активні агенти можна надавати одночасно, послідовно або в межах періоду часу один від одного, звичайно в межах п'яти годин один від одного.

15 Як застосовують у даному винаході, терміни "комбінація", "комбінований" і споріднені форми стосуються одночасного або послідовного введення терапевтичних агентів згідно з даним винаходом. Наприклад, сполуку даного винаходу можна вводити з іншим терапевтичним агентом одночасно або послідовно в різних одиначних дозованих формах або разом в одній одиначній дозованій формі. Відповідно, даний винахід стосується одиначної дозованої форми, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, додатковий терапевтичний агент і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або середовище.

20 Кількість як сполуки даного винаходу, так і додаткового терапевтичного агента (у композиціях, які містять додатковий терапевтичний агент, як описано вище), які можна змішувати з матеріалами носія, одержуючи одиначну дозовану форму, будуть змінюватися, залежно від суб'єкта, що піддається лікуванню, і конкретного шляху введення. Переважно, композиції даного винаходу слід формулювати так, що можна вводити дозу 0,01-100 мг/кг ваги тіла/день сполуки даного винаходу.

У композиціях, які містять додатковий терапевтичний агент, даний додатковий терапевтичний агент і сполука даного винаходу можуть діяти синергічно. Отже, кількість додаткового терапевтичного агента в даних композиціях буде меншою, ніж потрібна при монотерапії, що застосовує тільки даний терапевтичний агент. У даних композиціях можна вводити дозу 0,01-100 мг/кг ваги тіла/день додаткового терапевтичного агента.

30 Кількість додаткового терапевтичного агента, присутнього в композиціях даного винаходу, буде не більше, ніж кількість, яку вводять звичайно в композиції, що містить даний терапевтичний агент як єдиний активний агент. Переважно, кількість додаткового терапевтичного агента в описаних в даному винаході композиціях буде в діапазоні від приблизно 50 до 100 % кількості, звичайно присутньої в композиції, що містить даний агент як єдиний терапевтичний активний агент.

40 У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується лікарського засобу, який містить щонайменше одну сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або середовище.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі в одержанні лікарського засобу для лікування неврологічного і/або психіатричного захворювання або розладу.

ПРИКЛАДИ

45 Як показано в прикладах нижче, у деяких варіантах здійснення, сполуки одержують згідно з наступними способами. Ясно, що, хоча загальні способи показують одержання визначених сполук даного винаходу, наступні способи і інші способи, відомі фахівцю в даній галузі техніки, можна застосовувати до всіх сполук, підкласів і видів кожної з них, як описано в даному винаході.

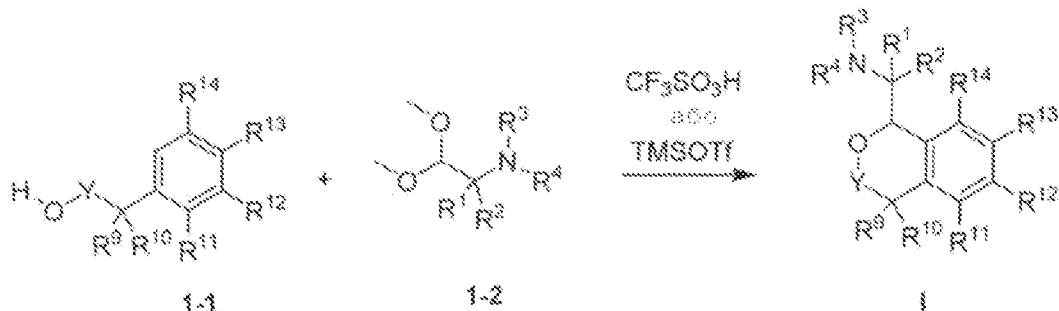
50 Загальні схеми

Схеми нижче дають зразкові синтетичні способи для одержання сполук, описаних у даному винаході. Фахівцю в даній галузі техніки ясно, що аналогічні способи можна застосовувати для одержання сполук, описаних у даному винаході. Інакше кажучи, фахівцю в даній галузі техніки ясно, що придатні поправки на реагенти, захисні групи, умови реакцій, послідовності реакцій, способи очищення і умови хірального розділення можна застосовувати для одержання необхідного варіанта здійснення. Реакції можна масштабувати в більшу або меншу сторону, забезпечуючи кількість матеріалу, яку необхідно одержати.

В одному варіанті здійснення, сполуку формули (I) можна одержати, додержуючись схем 1-10, застосовуючи придатні вихідні сполуки, відомі в даній галузі техніки і/або доступні з

комерційних джерел. В одному варіанті здійснення, вихідні сполуки схем 1-10 можна одержати з наявних у продажу сполук, застосовуючи способи і умови, відомі в даній галузі техніки.

Схема 1



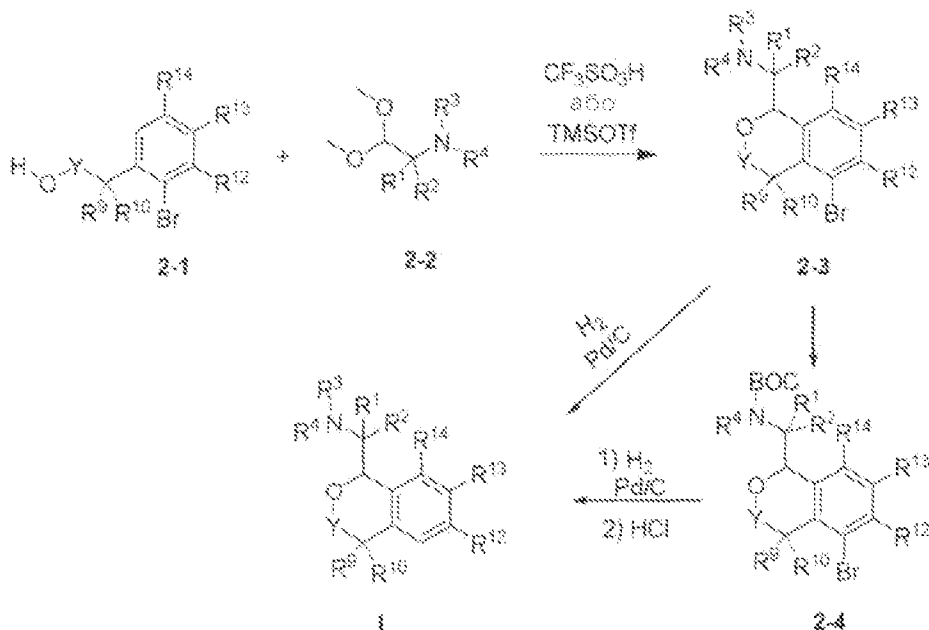
5

В одному варіанті здійснення, придатний гідроксіалкілзаміщений бензол (1-1) реагує з придатним 2,2-діалкоксіетанаміном або N-захищеним 2,2-діалкоксіетанаміном (1-2) у присутності кислоти або кислоти Льюїса, такої як трифторметансульфо кислота або триметилсилілтрифторметансульфонат, даючи циклізований продукт (I) (схема 1), який можна виділити, застосовуючи хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантіомери формули (I). У деяких випадках, для полегшення очищення I, неочищений I N-захисною групою реакцією I з ди-трет-бутилдикарбонатом. Після очищення, Вос-групу видаляли в кислих умовах, одержуючи сполуку формули (I). Stereoізомери I розділяють, застосовуючи ВЕРХ/хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантіомери (I).

10

15

Схема 2

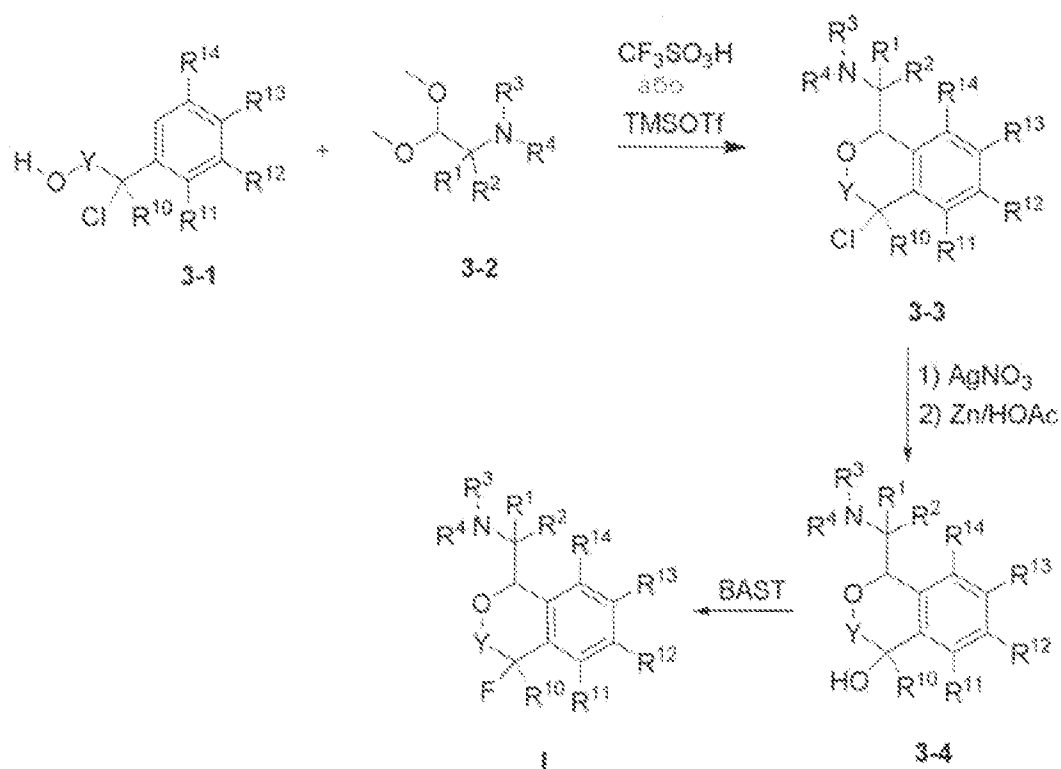


В іншому варіанті здійснення, придатний 1-гідроксіалкіл-2-бромзаміщений бензол (2-1) реагує з придатним 2,2-діалкоксіетанаміном або N-захищеним 2,2-діалкоксіетанаміном (2-2) у присутності кислоти або кислоти Льюїса, такої як трифторметансульфо кислота або триметилсилілтрифторметансульфонат, даючи циклізований продукт (2-3) (схема 2). Pd-C-каталізоване гідрогалогенування 2-3 дає сполуку I, яку можна розділити, застосовуючи хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантіомери формули (I). У деяких випадках, 2-3 спочатку N-захисною групою, з наступним гідрогалогенуванням і деблокуванням, одержуючи сполуку I, яку можна розділити, застосовуючи хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантіомери формули (I).

20

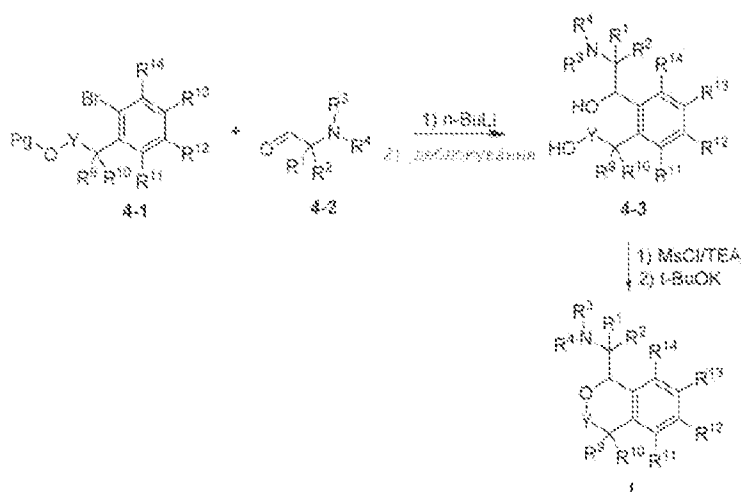
25

Схема 3



В іншому варіанті здійснення, придатний гідроксил-1-хлоралкілзаміщений бензол (3-1) реагує з придатним 2,2-діалкоксіетанаміном або N-захищеним 2,2-діалкоксіетанаміном (3-2) у присутності кислоти або кислоти Льюїса, такої як трифторметансульфокислота або триметилсилілтрифторметансульфонат, даючи циклізований продукт (3-3 або I, де R⁹=C1) (схема 3). Обробка 3-3 нітратом срібла, з наступною обробкою цинковим порошком в оцтовій кислоті, дає гідроксильну сполуку (3-4 або I, де R⁹=OH), яку перетворюють у сполуку I (R⁹=F) фторуючим агентом, таким як BAST. Стереїзомери I розділяють, застосовуючи ВЕРХ/хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантіомери формули (I).

Схема 4

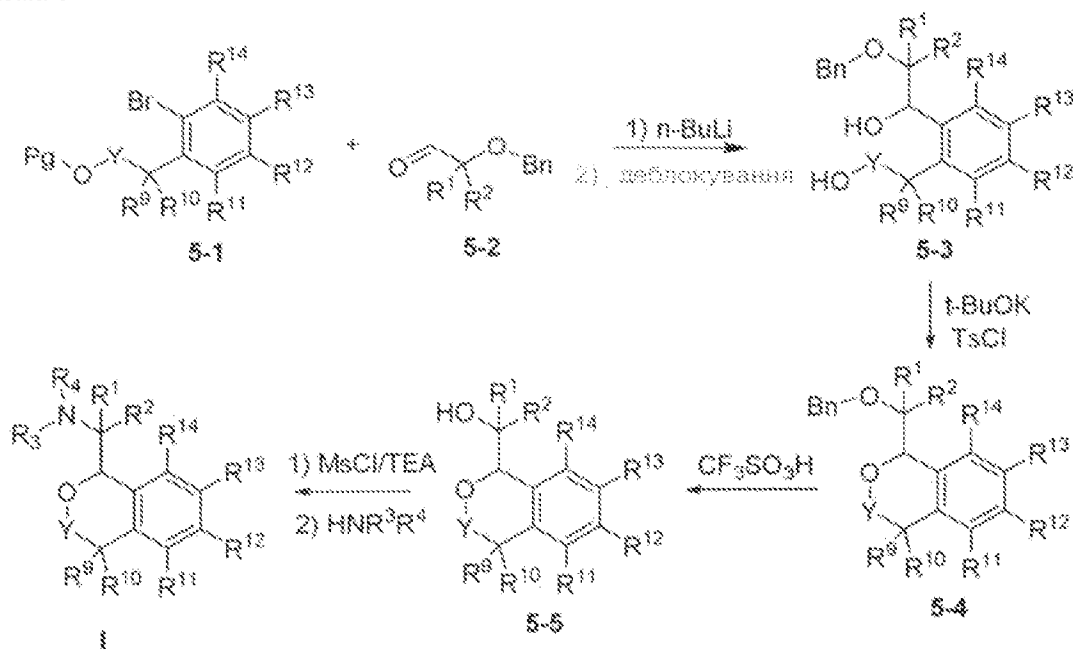


15

В іншому варіанті здійснення, придатний О-захищений гідроксилалкілзаміщений бромбензол (4-1) обробляють літєвим агентом, таким як n-BuLi, з наступною реакцією з аміноацетальдегідом або N-захищеним аміноацетальдегідом (4-2), і потім видаленням О-захисної групи, одержуючи сполуку 4-3 (схема 4). Обробка 4-3 метансульфонілхлоридом і TEA,

з наступною реакцією з трет-BuOK, дає сполуку I, яку розділяють, застосовуючи хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантимери формули (I).

Схема 5

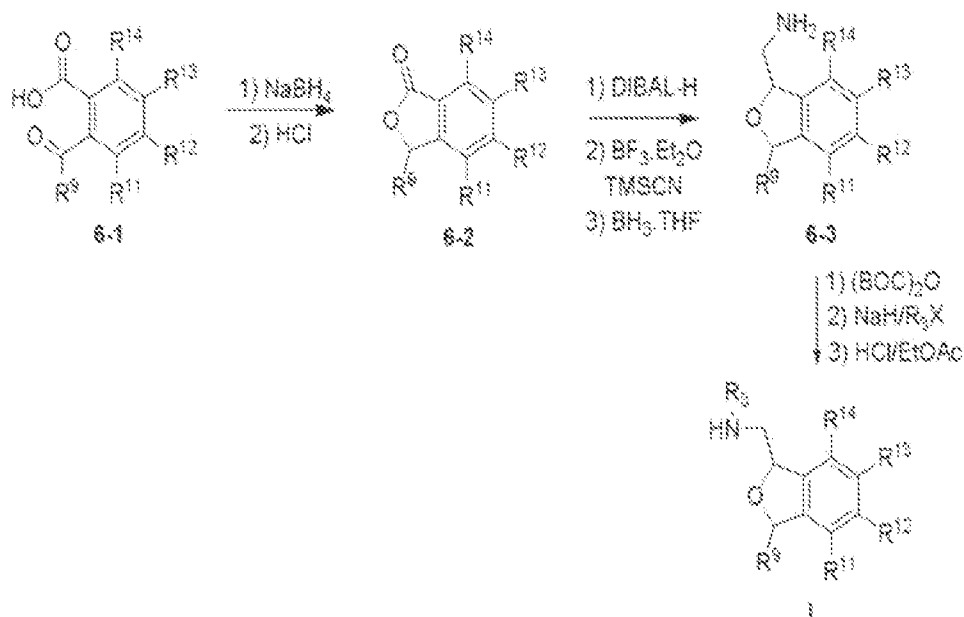


5

В іншому варіанті здійснення, придатний О-захиснений гідроксилалкілзаміщений бромбензол (5-1) обробляють літєвим агентом, таким як n-BuLi, з наступною реакцією з придатним О-захисненим гідроксіацетальдегідом (5-2), і потім селективним видаленням О-захисної групи (Pg), одержуючи сполуку 5-3 (схема 5). Обробка 5-3 4-толуолсульфонілхлоридом і трет-BuOK дає циклізовану сполуку 5-4, яка реагує з трифторметансульфою, видаляючи бензильну захисну групу, даючи сполуку 5-5. Сполуку I одержують обробкою 5-5 MsCl/TEA, з наступною реакцією з придатним аміном. I розділяють, застосовуючи хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантимери формули (I).

10

Схема 6



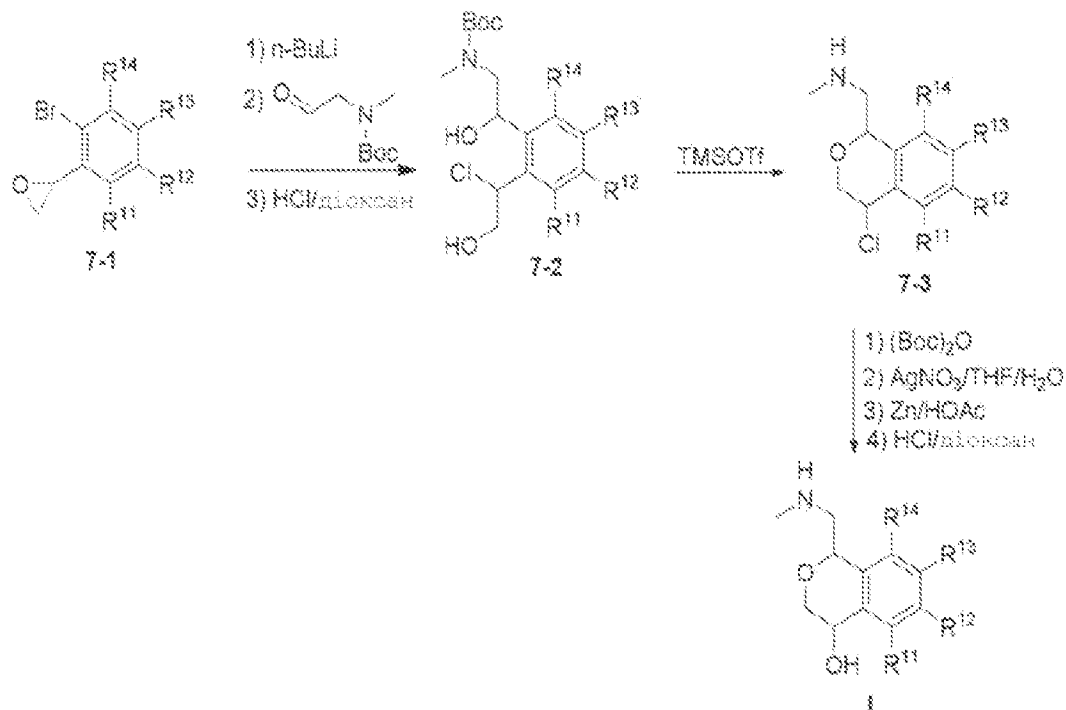
В іншому варіанті здійснення, придатна 2-ацилзаміщена бензойна кислота (6-1) реагує з боргідридом натрію, з наступним замиканням кільця в присутності кислоти, одержуючи

20

ізобензофуран-1(3H)-он (6-2). Ізобензофуран-1(3H)-ілметанамін (6-3) одержували, застосовуючи стандартний спосіб через ізобензофуран-1(3H)-карбонітрильну проміжну сполуку. Реакція 6-3 з ди-трет-бутилдикарбонатом, з наступним алкілюванням і деблокуванням, давала сполуку I. Stereoізомери I розділяли, застосовуючи ВЕРХ/хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантіомери (I).

5

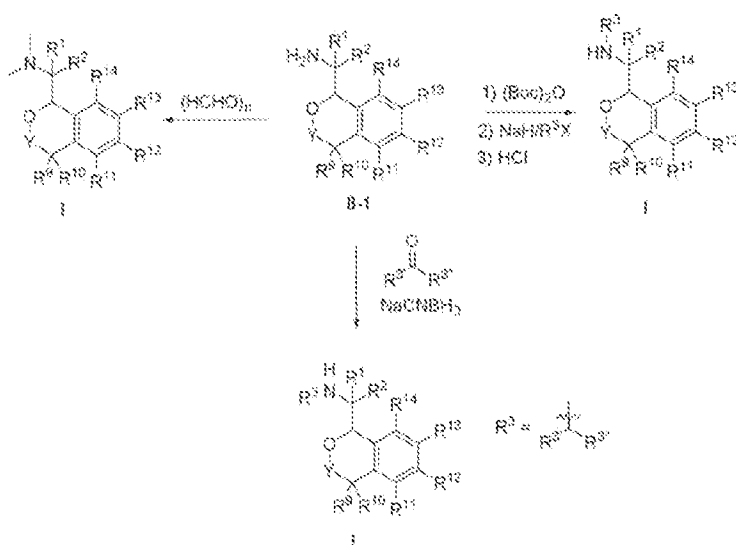
Схема 7



В іншому варіанті здійснення, придатний 2-(2-бромфеніл)оксиран (7-1) реагує з n-BuLi і трет-бутилметил (2-оксоетил)карбаматом, з наступною обробкою HCl, утворюючи проміжну сполуку 7-2. Обробка 7-2 TMS трифторметансульфонатом дає 1-(4-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (7-3 або I, де $\text{R}^9=\text{C}1$). Обробка Вос-захисного 7-3 нітратом срібла, з наступною обробкою цинковим порошком в оцтовій кислоті, перетворює хлорид у відповідний гідроксид. Видалення захисної Вос-групи дає сполуку I. Stereoізомери I розділяють, застосовуючи ВЕРХ/хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантіомери (I).

15

Схема 8

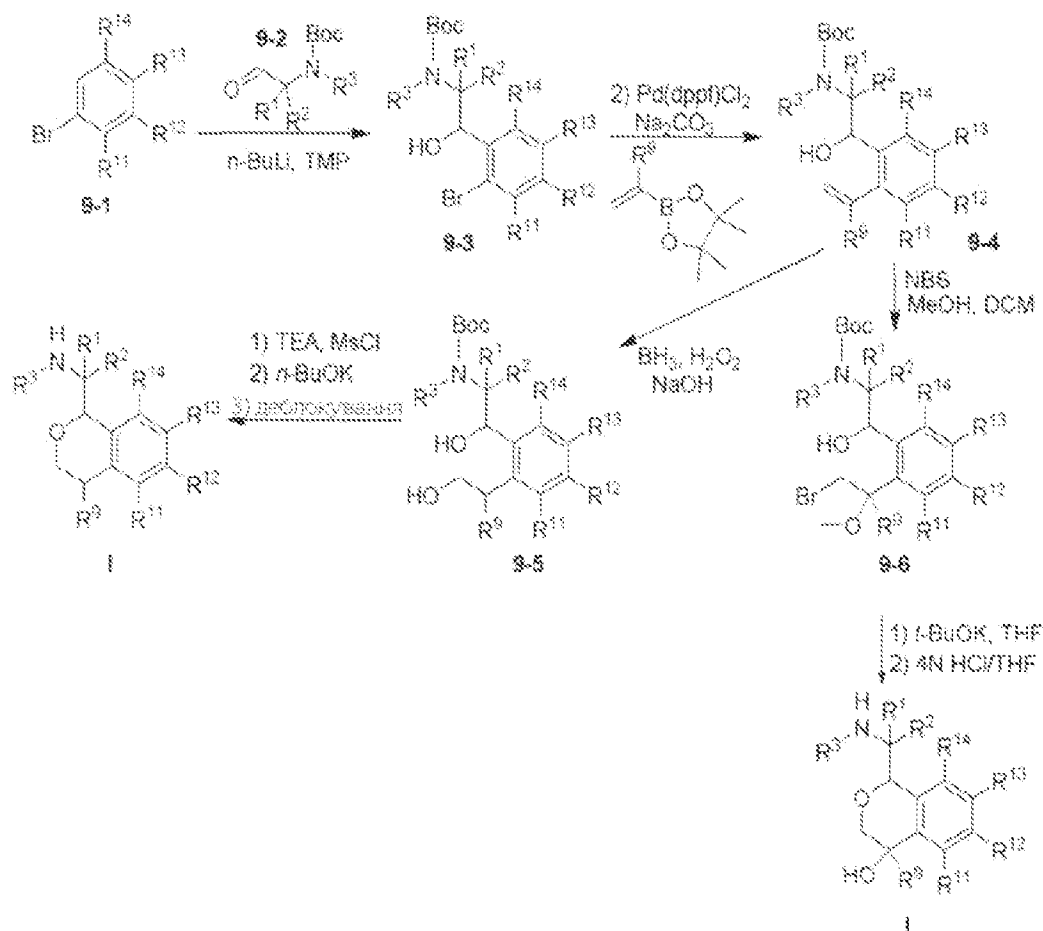


20

В іншому варіанті здійснення, придатну N-незаміщену сполуку I (8-1) можна алкілювати, одержуючи сполуки формули I безпосереднім алкілюванням алкілгалогенідом через його Вос-захищену проміжну сполуку або відновним амінуванням, застосовуючи кетон або альдегід. Стереїзомери I розділяють, застосовуючи ВЕРХ/хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантіомери (I).

5

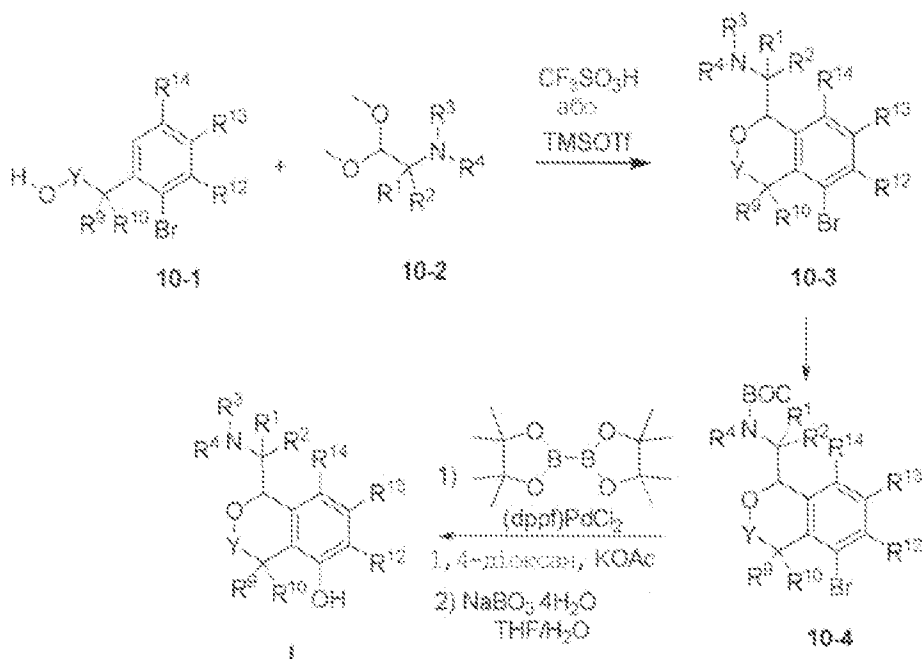
Схема 9



В іншому варіанті здійснення, придатний арилбромід (9-1) реагує з n-BuLi і придатним N-захищеним аміноацетальдегідом 9-2, утворюючи проміжну сполуку 9-3. Конденсація 9-3 з придатним вініл-1,3,2-діоксабороланом, таким як 3,3,4,4-тетраметил-1-вінілборолан, дає 9-4. Гідроборування-окиснення 9-4 дає 9-5. Мезилування, циклізація, потім Вос-захист дають сполуку I. Альтернативно, бромовання 9-4 дає 9-6, яку циклізують і деблокують, одержуючи I. Стереїзомери I розділяють, застосовуючи ВЕРХ/хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантіомери (I).

15

Схема 10



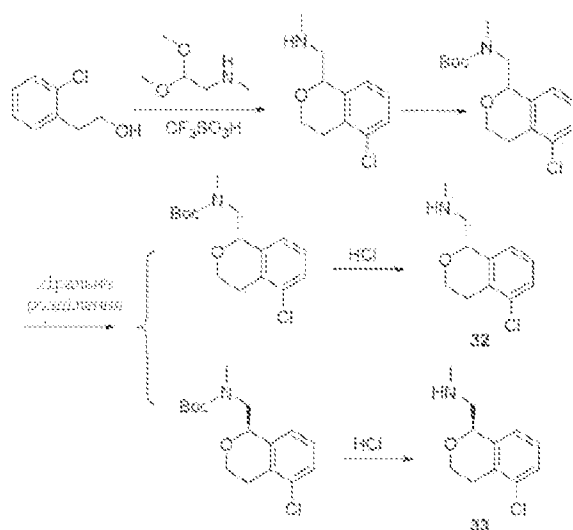
В іншому варіанті здійснення, придатний 1-гідроксіалкіл-2-бромзаміщений бензол (10-1) реагує з придатним 2,2-діалкоксіетанаміном або N-захищеним 2,2-діалкоксіетанаміном (10-2) у присутності кислоти або кислоти Льюїса, такої як трифторметансульфо кислота або триметилсилілтрифторметансульфонат, даючи циклізований продукт (10-3) (схема 10). Захист 10-3, з наступним каталізованим Pd-борилуванням, потім обробкою перборатом натрію, дає сполуку I, яку можна розділити, застосовуючи хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантимери формули (I). У деяких випадках, 2-3 спочатку N-захищають Вос-групою, з наступним гідродегалогенуванням і деблокуванням, одержуючи сполуку I, яку можна розділити, застосовуючи хіральну ВЕРХ, одержуючи окремі енантимери формули (I).

Приклади 1-114

Репрезентативні сполуки даного винаходу одержували в наступних прикладах, застосовуючи загальні схеми, наведені вище, і способи наведені нижче.

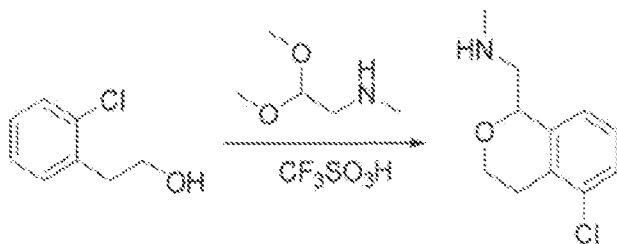
Загальний спосіб A

1.1. Одержання (S)-1-(5-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (32) і (R)-1-(5-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (33)



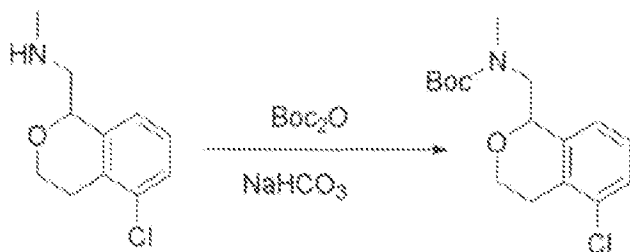
20

(a) 1-(5-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін



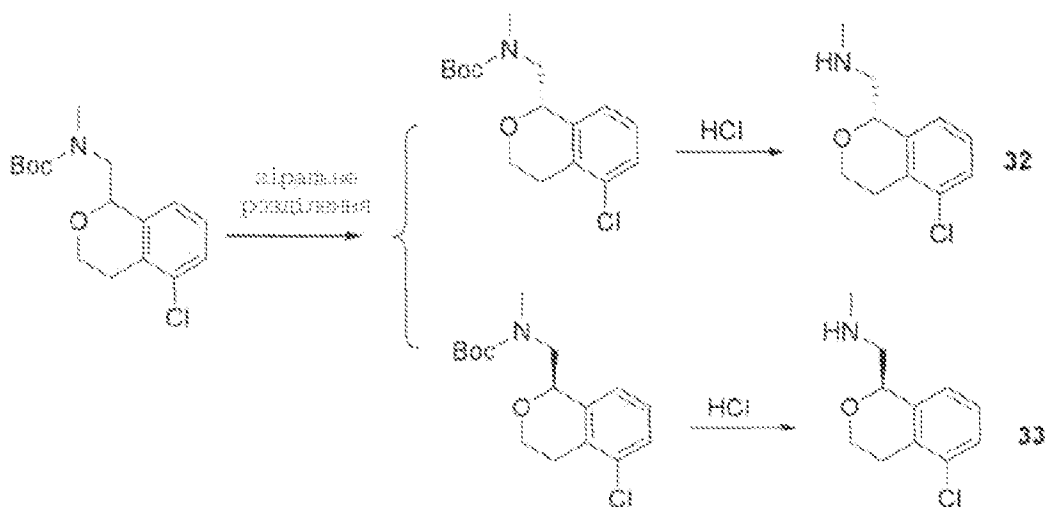
До розчину 2-(2-хлорфеніл)етанолу (3 г, 19,1 ммоль) у дихлорметані (15 мл) додавали 2,2-диметокси-N-метилетанамін (4,55 г, 25,4 ммоль) і трифторметансульфо kisлоту (8,4 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 год. Знову додавали трифторметансульфо kisлоту (8,4 мл) при 0 °С. Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом додаткових 2 годин. Суміш нейтралізували 2N гідроксидом натрію (водн.) до pH=8, екстрагували дихлорметаном (3×150 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і потім концентрували, одержуючи неочищений продукт, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(b) трет-бутил (5-хлорізохроман-1-іл)метил (метил) карбамат



До розчину 1-(5-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (9,31 г, 44 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (19,2 г, 88,0 ммоль) і бікарбонат натрію (11,0 г, 132 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Після завершення, суміш екстрагували дихлорметаном (3×80 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи неочищений продукт, який очищали колонковою хроматографією (петролейний ефір:етилацетат=10:1), одержуючи трет-бутил((5-хлорізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат (13 г) у вигляді жовтого масла.

(c) (S)-1-(5-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (32) і (R)-1-(5-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (33)



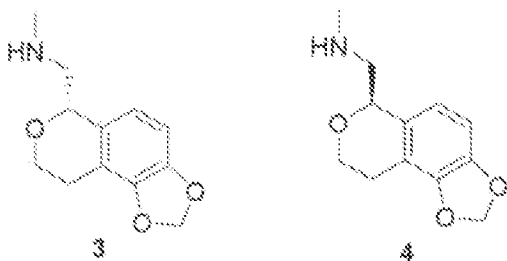
Трет-бутил((5-хлорізохроман-1-іл)метил)(метил)-карбамат (1 г) розділяли хіральною ВЕРХ: 1С 20×250 мм, 5 мкм (Dacel), рухома фаза: CO₂/IPA {0,2 % аміак (7М метаналь)}=85/15,

швидкість потоку: 80 г/хв., надлишковий тиск: 100 бар, тривалість циклу: 4,7 хв., одержуючи (S)-трет-бутил((5-хлорізохроман-1-іл) метил) (метил) карбамат (350 мг) і (JR) -трет-бутил ((5-хлорізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат (350 мг) у вигляді безбарвного масла.

До розчину (S)-трет-бутил((5-хлорізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату (320 мг, 1,02 ммоль) в етилацетаті (1 мл) додавали HCl/MeOH (733 мг, 20,4 ммоль) при 0 °C. Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Після завершення, суміш концентрували, одержуючи HCl-сіль 32 (0,22 г) у вигляді білого твердого залишку. ESI: $m/z=212$ [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,39 (д, J=7, 9 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,11-5,09 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,64 (дд, J=12,5, 3,0 Гц, 1H), 3,36-3,34 (м, 1H), 2,98-2,85 (м, 2H), 2,79 (с, 3H).

До розчину (R)-трет-бутил((5-хлорізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату (320 мг, 1,02 ммоль) в етилацетаті (10 мл) додавали HCl/MeOH (733 мг, 20,4 ммоль) при 0 °C. Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Після завершення, суміш концентрували, одержуючи HCl-сіль 33 (0,22 г) у вигляді білого твердого залишку. ESI: $m/z=212$ [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,39 (д, J=8 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,11-5,09 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,64 (дд, J=12,9, 3,0 Гц, 1H), 3,36-3,34 (м, 1H), 2,96-2,85 (м, 2H), 2,79 (с, 3H).

1.2. Одержання (S)-1-(8,9-дигідро-6H-[1,3]діоксоло[4,5-f]ізохромен-6-іл)-N-метилметанаміну (3) і (R) -1-(8,9-дигідро-6H-[1,3]діоксоло[4,5-f]ізохромен-6-іл)-N-метилметанаміну (4)

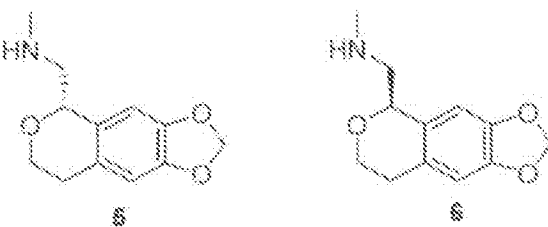


(S)-1-(8,9-дигідро-6H-[1,3]діоксоло[4,5-f]ізохромен-6-іл)-N-метилметанамін (3) і (R)-1-(8,9-дигідро-6H-[1,3] діоксоло [4, 5-f] ізохромен-6-іл)-N-метилметанамін (4) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(бензо [d] [1,3] діоксол-4-іл) етан-1-олу і 2,2-диметокси-N-метилетанаміну.

(S)-1-(8,9-дигідро-6H-[1,3]діоксоло[4,5-f]ізохромен-6-іл)-N-метилметанамін (3): MS (ESI): $m/z=222,1$ (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, HCl-сіль): δ 8,87 (уш. с, 1H), 6,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (д, J=3,2 Гц, 2H), 5,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,05-4,10 (м, 1H), 3,72-3,78 (м, 1H), 3,48-3,45 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,61-2,71 (м, 2H), 2,57 (с, 3H).

(R)-1-(8,9-дигідро-6H-[1,3]діоксоло[4,5-f]ізохромен-6-іл)-N-метилметанамін (4): MS (ESI): $m/z=222,1$ (M+1)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, HCl-сіль): δ 8,66 (уш. с, 1H), 6,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (д, J=3,2 Гц, 2H), 5,01 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,72-3,78 (м, 1H), 4,05-4,10 (м, 1H), 3,48-3,45 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,61-2,75 (м, 2H), 2,57 (с, 3H).

1.3. Одержання (S)-1-(7,8-дигідро-5H-[1,3]діоксоло[4,5-g]ізохромен-5-іл) -N-метилметанаміну (5) і (R)-1-(7,8-дигідро-5H-[1,3] діоксоло [4, 5-g] ізохромен-5-іл)-N-метилметанаміну (6)



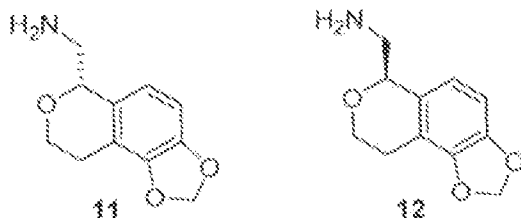
(S)-1-(7,8-дигідро-5H-[1,3]діоксоло[4,5-g]ізохромен-5-іл)-N-метилметанамін (5) і (R)-1-(7,8-дигідро-5H-[1,3]діоксоло[4,5-g] ізохромен-5-іл)-N-метилметанамін (6) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етанолу і 2,2-диметокси-N-метилетанаміну.

(S)-1-(7,8-дигідро-5H-[1,3]діоксоло[4,5-g]ізохромен-5-іл) -N-метилметанамін (5): MS (ESI): $m/z=222$ [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 6,70 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,93 (д, J=1,2

Гц, 2H), 4,97 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 1H), 3,54~3,50 (дд, $J_1=12,9$, $J_2=2$, 8 Гц, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 2,91~2,87 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,8~2,62 (м, 1H).

(R)-1-(7,8-дигідро-5H-[1,3] діоксола [4,5-g] ізохромен-5-іл)-N-метилметанамін (6): MS (ESI): $m/z=222$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,58 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,90~5,89 (м, 2H), 4,79~4,77 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,11~4,07 (м, 1H), 3,76~3,70 (м, 1H), 2,96~2,81 (м, 3H), 2,61-2,57 (м, 1H), 2,48 (с, 3H).

1.4. Одержання (S)-(8,9-дигідро-6H-[1,3]діоксола[4,5-f]ізохромен-6-іл)метанаміну (11) і (R)-(8,9-дигідро-6H-[1,3]діоксола [4,5-f] ізохромен- 6-іл) метанаміну (12)



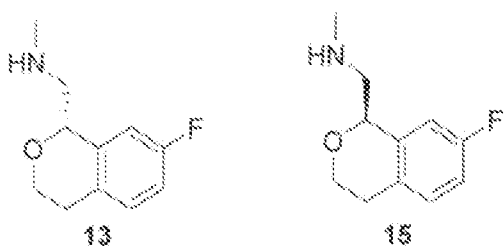
(S)-(8,9-дигідро-6H-[1,3]діоксола[4,5-f]ізохромен-6-іл)метанамін (11) і (R)-(8,9-дигідро-6H-[1,3]діоксола[4,5-f] ізохромен-6-іл)метанамін (12) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(бензо[d] [1,3] діоксол-4-іл) етанолу і 2, 2-диметоксietанаміну в присутності триметилсилілтрифторметансульфонату замість трифторметансульфокислоти.

(S)-(8,9-дигідро-6H-[1,3]діоксола[4,5-f]ізохромен-6-іл)метанамін (11): MS (ESI): $m/z=208$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 6,76~6,74 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,69~6,67 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,979 (с, 2H), 4,95~4,93 (дд, $J_1=8,6$, $J_2=2,2$ Гц, 1H), 4,23~4,18 (м, 1H), 3,83~3,76 (м, 1H), 3,49~3,45 (дд, $J_1=13,1$, $J_2=3,1$ Гц, 1H), 3,20~3,15 (м, 1H), 2,84~2,80 (м, 1H), 2,73~2,68 (дт, $J_1=46,6$, $J_2=3,5$ Гц, 1H).

(R)-(8,9-дигідро-6H-[1,3]діоксола[4,5-f]ізохромен-6-іл)метанамін (12): MS (ESI): $m/z=208$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц,

CD_3OD , HCl-сіль): δ 6,76~6,74 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,70~6,68 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,977 (с, 2H), 4,96~4,93 (дд, $J_1=8,6$, $J_2=2,2$ Гц, 1H), 4,23~4,18 (м, 1H), 3,83~3,76 (м, 1H), 3,50~3,46 (дд, $J_1=13,1$, $J_2=3,1$ Гц, 1H), 3,20~3,15 (м, 1H), 2,84~2,80 (м, 1H), 2,73~2,68 (дт, $J_1=16,6$, $J_2=3,5$ Гц, 1H).

1.5. Одержання (S)-1-(7-фторізохромен-1-іл)-N-метилметанаміну (113) і (R)-1-(7-фторізохромен-1-іл)-N-метилметанаміну (15)

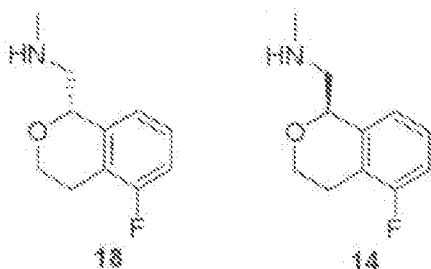


(S)-1-(7-фторізохромен-1-іл)-N-метилметанамін (13) і (R)-1-(7-фторізохромен-1-іл)-N-метилметанамін (15) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(4-фторфеніл) етанолу і 2, 2-диметокси-N-метилетанаміну.

(S)-1-(7-фторізохромен-1-іл)-N-метилметанамін (13): MS (ESI) $m/z=196$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,25~7,23 (м, 1H), 7,03~6,98 (м, 2H), 5,09~5,07 (м, 1H), 4,245~4,21 (м, 1H), 3,86~3,82 (м, 1H), 3,63~3,60 (дд, $J_1=12,9$, $J_2=3,2$ Гц, 1H), 3,35~3,32 (м, 1H), 3,03~2,95 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,74-2,72 (м, 1H).

(R)-1-(7-фторізохромен-1-іл)-N-метилметанамін (15): MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,26~7,23 (м, 1H), 7,04~7,01 (м, 2H), 5,09~5,07 (м, 1H), 4,245~4,21 (м, 1H), 3,87~3,82 (м, 1H), 3,63~3,60 (дд, $J_1=12,9$, $J_2=3,2$ Гц, 1H), 3,356~3,34 (м, 1H), 3,03~2,95 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,74-2,72 (м, 1H).

1.6. Одержання (S)-1-(5-фторізохромен-1-іл)-N-метилметанаміну (18) і (R)-1-(5-фторізохромен-1-іл)-N-метилметанаміну (14)

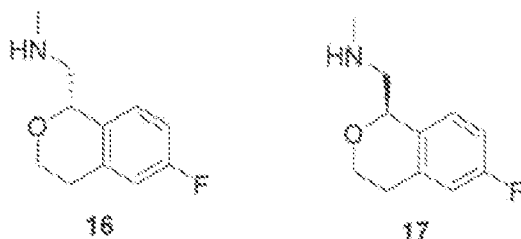


(S)-1-(5-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (18) і (R)-1-(5-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (14) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(2-фторфеніл) етанолу і 2, 2-диметокси-N-метилетанаміну.

(S)-1-(5-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (18): MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,31-7,26 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 2H), 5,11-5,09 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,37-3,30 (м, 1H), 2,89-2,83 (м, 2H), 2,77 (с, 3H).

(R)-1-(5-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (14): MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,31-7,26 (м, 1H), 7,06-7,02 (м, 2H), 5,10 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,63 (дд, $J=12,9, 3,2$ Гц, 1H), 3,37-3,33 (м, 1H), 2,96-2,79 (м, 2H), 2,77 (с, 3H).

1.7. Одержання (S)-1-(6-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (16) і (R)-1-(6-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (17)



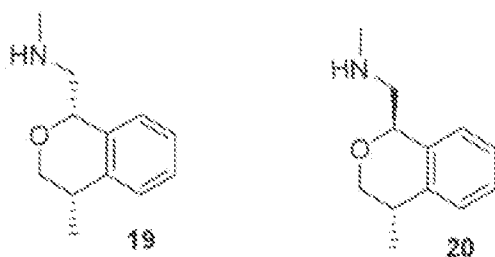
(S)-1-(6-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (16) і (R)-1-(6-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (17) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(3-фторфеніл)етанолу і 2,2-диметокси-N-метилетанаміну.

[178] (S)-1-(6-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (16):

MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,25-7,21 (м, 1H), 7,03~6,97 (м, 2H), 5,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,23~4,18 (м, 1H), 3,87~3,81 (м, 1H), 3,61~3,57 (м, 1H), 3,31~3,27 (м, 1H), 3,06~2,98 (м, 1H), 2,81~2,76 (м, 4H).

(R)-1-(6-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (17): MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,27-7,21 (м, 1H), 7,02~6,97 (м, 2H), 5,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,23~4,18 (м, 1H), 3,87~3,81 (м, 1H), 3,62~3,58 (м, 1H), 3,31~3,27 (м, 1H), 3,06~2,98 (м, 1H), 2,81~2,75 (м, 4H).

1.8. Одержання N-метил-1-((1S,4S)-4-метилізохроман-1-іл)метанаміну (19) і N-метил-1-((1R,4S)-4-метилізохроман-1-іл) метанаміну (20)



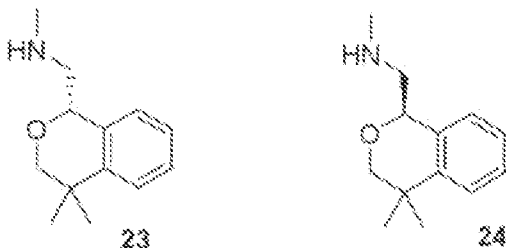
N-метил-1-((1S,4S)-4-метилізохроман-1-іл) метанамін (19) і N-метил-1-((1R,4S)-4-метилізохроман-1-іл) метанамін (20)

одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з (5) -2-фенілпропан-1-олу і 2,2-диметокси-N-метилетанаміну.

N-метил-1-((1S,4S)-4-метилізохроман-1-іл) метанамін (19): MS (ESI): $m/z=192$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,30-7,25 (м, 3H), 7,18 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 3,99-3,92 (м, 2H), 3,68-3,65 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,39 (д, J=7,1 Гц, 3H).

N-метил-1-((1R,4S)-4-метилізохроман-1-іл) метанамін (20): MS (ESI): $m/z=192$ [$M+H$]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,38 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,18 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,12 (дд, J=9,5, 2,9 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=11,3, 4,8 Гц, 1H), 3,60-3,51 (м, 2H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,07-3,04 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 1,29 (д, J=7,0 Гц, 3H).

1.9. Одержання (S)-1-(4,4-диметилізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (23) і (R)-1-(4,4-диметилізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (24)

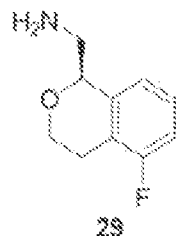


(S)-1-(4,4-диметилізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (23) і (R)-1-(4,4-диметилізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (24) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-метил-2-фенілпропан-1-олу і трет-бутил(2,2-диметоксietил)(метил)карбамату.

(S)-1-(4,4-диметилізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (23): MS (ESI): $m/z=206$ [$M+H$]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,12 (м, 3H), 5,11 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,81 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,68-3,55 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

(R)-1-(4,4-диметилізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (24): MS (ESI): $m/z=206$ [$M+H$]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,12 (м, 3H), 5,11 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,81 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,68-3,55 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

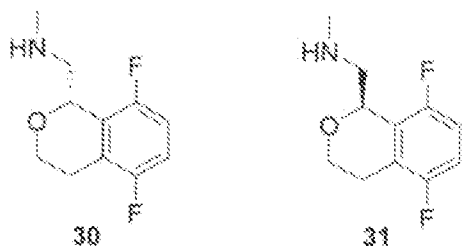
1.10. Одержання (R)-(5-фторізохроман-1-іл)метанаміну (29)



(R)-(5-фторізохроман-1-іл)метанамін (29) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(2-фторфеніл)етанолу і 2,2-диметоксietанаміну.

(R)-(5-фторізохроман-1-іл)метанамін (29): MS (ESI): $m/z=182$ [$M+H$]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,32~7,27 (м, 1H), 7,06~7,03 (м, 2H), 5,04~5,02 (м, 1H), 4,28~4,24 (м, 1H), 3,87~3,82 (м, 1H), 3,57~3,54 (дд, J₁=13,1, J₂=3,2 Гц, 1H), 3,26~3,21 (м, 1H), 2,90~2,87 (м, 1H), 2,83~2,80 (м, 1H).

1.11. Одержання (S)-1-(5,8-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (30) і (R)-1-(5,8-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (31)

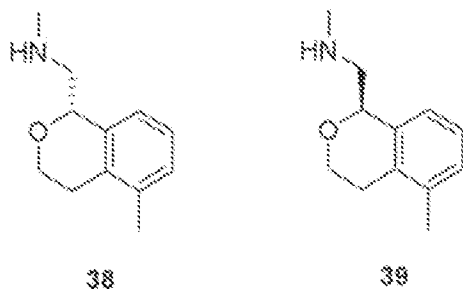


(S)-1-(5,8-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (30) і (R)-1-(5,8-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (31) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(2,5-дифторфеніл) етанолу і 2,2-диметокси-N-метилетанаміну.

(S)-1-(5,8-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (30): MS (ESI): $m/z=214$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,15-7,05 (м, 2H), 5,27-5,25 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 1H), 3,59-3,56 (м, 1H), 3,50-3,42 (м, 1H), 2,85 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,80 (с, 3H).

(R)-1-(5,8-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (31): MS (ESI): $m/z=214$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,15-7,05 (м, 2H), 5,26-5,25 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 1H), 3,59-3,56 (м, 1H), 3,47-3,43 (м, 1H), 2,87-2,84 (м, 2H), 2,80 (с, 3H).

1.12. Одержання (S)-N-метил-1-(5-метилізохроман-1-іл)метанаміну (38) і (R)-N-метил-1-(5-метилізохроман-1-іл)метанаміну (39)

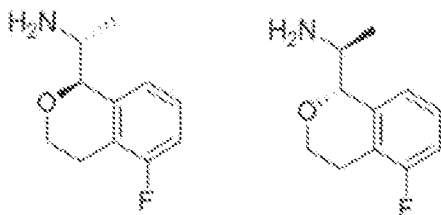


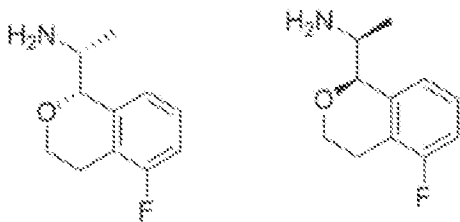
(S)-N-метил-1-(5-метилізохроман-1-іл)метанамін (38) і (R)-N-метил-1-(5-метилізохроман-1-іл)метанамін (39) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(о-толіл) етан-1-олу і 2, 2-диметокси-N-метилетанаміну.

(S)-N-метил-1-(5-метилізохроман-1-іл)метанамін (38): MS (ESI): $m/z=192$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,18-7,12 (м, 2H), 7,04-7,02 (м, 1H), 5,09-5,06 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,85-2,81 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,72-2,67 (м, 1H), 2,27 (с, 3H).

(R)-N-метил-1-(5-метилізохроман-1-іл)метанамін (39): MS (ESI): $m/z=192$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,18-7,12 (м, 2H), 7,05-7,03 (м, 1H), 5,09-5,07 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,88-2,81 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,27 (с, 3H).

1.13. Одержання сполук (42), (43), (52) і (53): (R)-1-((R)-5-фторізохроман-1-іл)етан-1-аміну, (S)-1-((S)-5-фторізохроман-1-іл)етан-1-аміну, (R)-1-((S)-5-фторізохроман-1-іл)етан-1-аміну і (S)-1-((R)-5-фторізохроман-1-іл)етан-1-аміну, порядок невідомий





(42), (43), (52), (53)

(R)-1-((R)-5-фторізохроман-1-іл)етан-1-амін, (S)-1-((S)-5-фторізохроман-1-іл)етан-1-амін, (R)-1-((S)-5-фторізохроман-1-іл)етан-1-амін і (S)-1-((R)-5-фторізохроман-1-іл)етан-1-амін одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(2-фторфеніл)етан-1-олу і трет-бутил(1-оксопропан-2-іл)карбамату. Усі чотири стереоізомери одержували і характеризували.

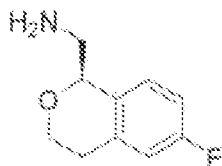
(42): MS (ESI): $m/z=196$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,36-7,32 (м, 1H), 7,16 (д, J=8 Гц, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,36-4,33 (м, 1H), 3,98-3,94 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 2,94-2,80 (м, 2H), 1,55-1,54 (д, J=6,5 Гц, 3H).

(43): MS (ESI): $m/z=196$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,36-7,32 (м, 1H), 7,15-7,14 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,36-4,33 (м, 1H), 3,98-3,94 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 2,94-2,80 (м, 2H), 1,55-1,54 (д, J=7 Гц, 3H).

(53): MS (ESI): $m/z=196$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,33-7,28 (м, 1H), 7,07-7,02 (м, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,38-4,33 (м, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H), 2,88-2,79 (м, 2H), 1,05-1,04 (д, J=6,4 Гц, 3H).

(52): MS (ESI): $m/z=196$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,33-7,28 (м, 1H), 7,07-7,02 (м, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,37-4,33 (м, 1H), 4,00-3,96 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H), 2,87-2,79 (м, 2H), 1,05-0,98 (м, 3H).

1.14. (R)-(6-фторізохроман-1-іл)метанамін (34)

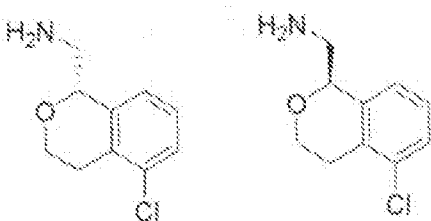


34

(R)-(6-фторізохроман-1-іл)метанамін (34) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(3-фторфеніл)етанолу.

(R)-(6-фторізохроман-1-іл)метанамін (34): (ESI): $m/z=182$ [$M+H$]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,25~7,23 (м, 1H), 7,03~7,00 (м, 2H), 5,01 (д, J=9 Гц, 1H), 4,23~4,19 (м, 1H), 3,87~3,82 (м, 1H), 3,51-3,55 (м, 1H), 3,23~3,19 (м, 1H), 3,07~3,00 (м, 1H), 2,81~2,76 (м, 1H).

1.15. Одержання (S)-(5-хлорізохроман-1-іл)метанаміну (66) і (R)-(5-хлорізохроман-1-іл)метанаміну (67)



66

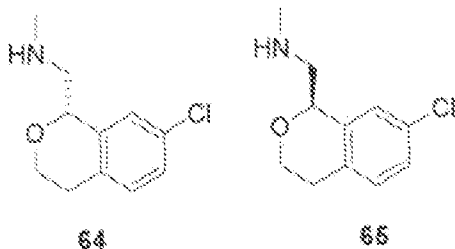
67

(S)-(5-хлорізохроман-1-іл)метанамін (66) і (R)-(5-хлорізохроман-1-іл)метанамін (67) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(2-хлорфеніл)етан-1-олу і 2,2-диметоксіетанаміну.

(S)-(5-хлорізохроман-1-іл) метанамін (66): MS (ESI): $m/z=198$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сінь): δ 7,39 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,04-5,02 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,58-3,54 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,99-2,84 (м, 2H).

(R)-(5-хлорізохроман-1-іл) метанамін (67): MS (ESI): $m/z=198$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сінь): δ 7,39 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,03-5,01 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,97-2,84 (м, 2H).

1.16. Одержання (S)-1-(7-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (64) і (R)-1-(7-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (65)

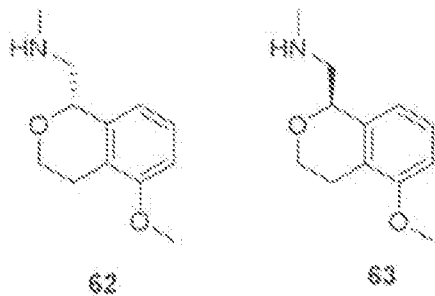


(S)-1-(7-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (64) і (R)-1-(7-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (65) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(4-хлорфеніл)етан-1-олу і 2,2-диметокси-N-метилетанаміну.

(S)-1-(7-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (64): MS (ESI): $m/z=212$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сінь): δ 7,30-7,22 (м, 3H), 5,08-5,06 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,80-2,72 (м, 4H).

(R)-1-(7-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (65): MS (ESI): $m/z=212$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сінь): δ 7,30-7,22 (м, 3H), 5,08-5,06 (м, 1H), 4,26-4,20 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,80-2,74 (м, 4H).

1.17. Одержання (S)-1-(5-метоксіізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (62) і (R)-1-(5-метоксіізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (63)

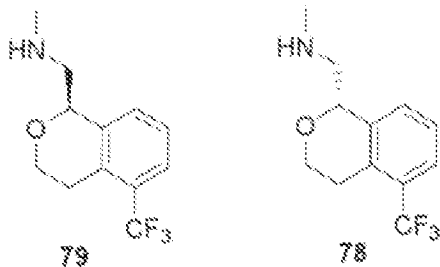


(S)-1-(5-метоксіізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (62) і (R)-1-(5-метоксіізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (63) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(2-метоксифеніл)етан-1-олу і 2,2-диметокси-N-метилетанаміну.

(S)-1-(5-метоксіізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (62): MS (ESI): $m/z=208$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl-сінь): δ 7,25 (т, $J=8$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,07-5,04 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,84-3,79 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,32-3,29 (м, 1H), 2,79-2,77 (м, 5H).

(R)-1-(5-метоксіізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (63): MS (ESI): $m/z=208$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сінь): δ 7,25 (т, $J=8$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,06-5,04 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,84-3,79 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 2,79-2,77 (м, 5H).

1.18. Одержання (R)-N-метил-1-(5-(трифторметил)ізохроман-1-іл)метанаміну (79) і (S)-N-метил-1-(5-(трифторметил)ізохроман-1-іл) метанаміну (78)

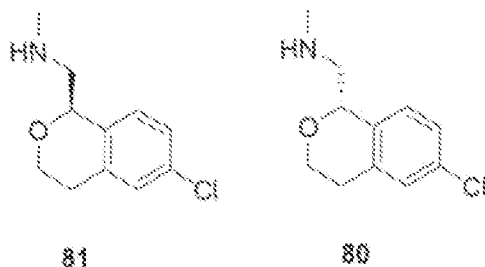


(R)-N-метил-1-(5-(трифторметил)ізохроман-1-іл)метанамін (79) і (S)-N-метил-1-(5-(трифторметил)ізохроман-1-іл)метанамін (78) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(2-(трифторметил)феніл)етанолу і 2,2-диметокси-N-метилетанаміну.

(R)-N-метил-1-(5-(трифторметил)ізохроман-1-іл)метанамін (79): MS (ESI): $m/z=246$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,67 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,22-5,20 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 3,01-2,97 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

(S)-N-метил-1-(5-(трифторметил)ізохроман-1-іл)метанамін (78): MS (ESI): $m/z=246$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,67 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,22-5,20 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 3,01-2,97 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

1.19. Одержання (R)-1-(6-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (81) і (S)-1-(6-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (80)

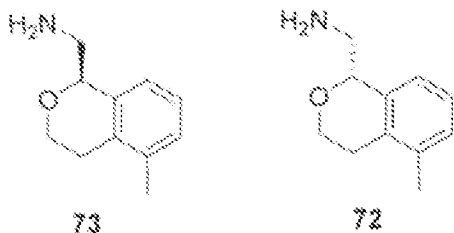


(R)-1-(6-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (81) і (S)-1-(6-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (80) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(3-хлорфеніл)етанолу і 2,2-диметокси-N-метилетанаміну.

(R)-1-(6-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (81): MS (ESI): $m/z=212$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}-d_2$): δ 7,21-7,18 (м, 2H), 7,07-7,05 (м, 1H), 5,07-5,04 (м, 1H), 4,07-4,02 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 2H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,65 (с, 3H).

(S)-1-(6-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (80): MS (ESI): $m/z=212$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}-d_2$): δ 7,20-7,18 (м, 2H), 7,07-7,05 (м, 1H), 5,06-5,04 (м, 1H), 4,07-4,02 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 2H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,65 (с, 3H).

1.20. Одержання (R)-1-(5-метилізохроман-1-іл)метанаміну (73) і (S)-1-(5-метилізохроман-1-іл)метанаміну (72)



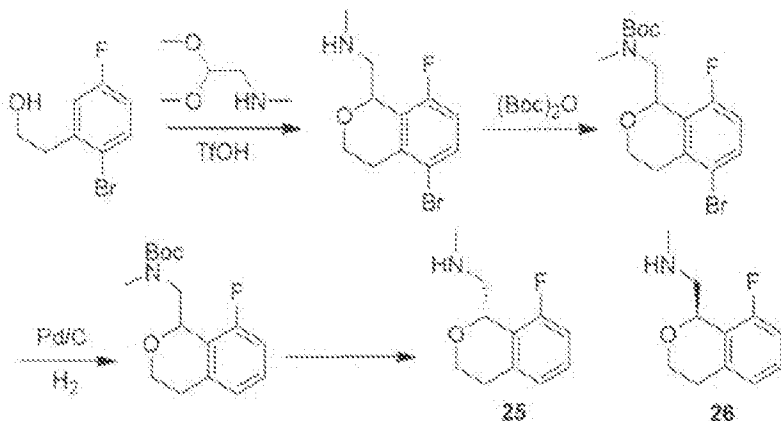
(R)-(5-метилізохроман-1-іл)метанамін (73) і (S)-(5-метилізохроман-1-іл)метанамін (72) одержували, застосовуючи загальний спосіб А і схему 1, виходячи з 2-(о-толіл)етанолу і 2,2-диметоксіетанаміну.

(R)-(5-метилізохроман-1-іл)метанамін (73): (ESI): $m/z=178$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4): δ 7,19-7,13 (м, 2H), 7,04-7,02 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,54-3,50 (дд, $J=3,2$, 13,2 Гц, 1H), 3,22-3,16 (дд, $J=9,2$, 13,2 Гц, 1H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H).

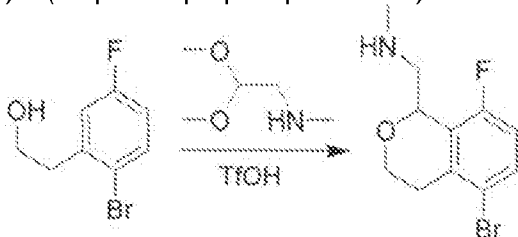
(S)-(5-метилізохроман-1-іл)метанамін (72): (ESI): $m/z=178$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4): δ 7,19-7,13 (м, 2H), 7,04-7,02 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,54-3,50 (дд, $J=3,2$, 13,2 Гц, 1H), 3,22-3,16 (дд, $J=9,2$, 13,2 Гц, 1H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H).

2. Загальний спосіб В

2.1. Одержання (S)-1-(8-фторхізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (25) і (R)-1-(8-фторхізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (26)

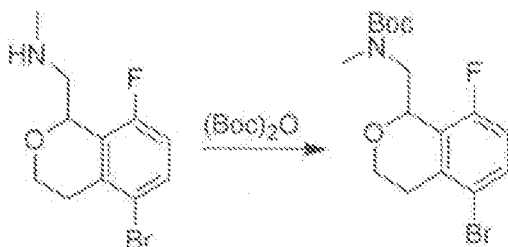


[a] 1-(5-бром-8-фторхізохроман-1-іл)-N-метилметанамін



До розчину 2-(2-бром-4-фторфеніл)етанолу (8 г, 36,5 ммоль) в DCM (10 мл) додавали 2,2-диметокси-N-метилетанамін (6,51 г, 54,7 ммоль) і трифторметансульфокислоту (32,7 г, 218 ммоль) при 0 °С. Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Після завершення, додавали воду, припиняючи реакцію, і гідроксид натрію (1N, водн.) додавали до pH 10-11. Одержаний у результаті розчин застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

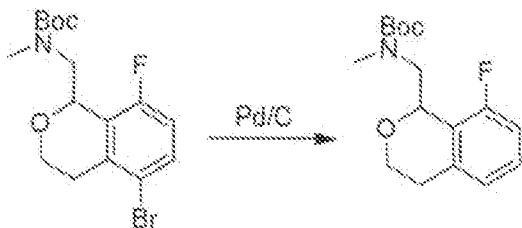
(b) трет-бутил(5-бром-8-фторхізохроман-1-іл)метил (метил)-карбамат



До розчину 1-(5-бром-8-фторхізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (8 г, 29,1 ммоль) у воді (150 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (9,50 г, 43,6 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Після завершення, суміш екстрагували DCM (2×100 мл). Органічні шари сушили і концентрували, одержуючи неочищений продукт, який

очищали хроматографією на силікагелі (елюючи від РЕ до РЕ:ЕА=20:1), одержуючи необхідну сполуку (9,26 г) у вигляді безбарвного масла.

(с) трет-бутил(8-фторізохроман-1-іл)метил(метил)карбамат



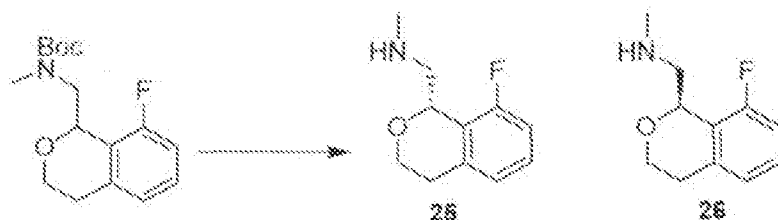
5

До розчину трет-бутил((5-бром-8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату (9,26 г, 24,7 ммоль) у метанолі (100 мл) додавали Pd/C (2,59 г, 24,7 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 год. в атмосфері H₂. Після завершення, суміш фільтрували і концентрували. Неочищений залишок розчиняли в ЕА (100 мл), промивали водою (2×100 мл), сушили і концентрували, одержуючи неочищений продукт (6,7 г), який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

10

(d) (S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (25) і (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (26)

15



До розчину трет-бутил((8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)-карбамату (6,7 г, 22,6 ммоль) в ЕА (20 мл) додавали HCl/ЕА (3М, 30 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Після завершення, розчинник видаляли, і залишок розчиняли в DCM (50 мл). Розчин нейтралізували гідроксидом натрію (15 %, екв.), промивали водою (2×50 мл) і соляним розчином (50 мл), сушили і концентрували, одержуючи рацемічну суміш необхідного продукту (3,6 г) у вигляді масла. Суміш розділяли хіральною ВЕРХ {колонка: АУ-Н (250×4,6 мм, 5 мкм); і рухома фаза: н-гексан (0,1 % DEA):етанол (0,1 % DEA)=90:10}, одержуючи (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (1,25 г, 26) у вигляді масла і (S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (1,01 г, 25) у вигляді масла.

20

25

До розчину (S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (1,01 г, 25) в етилацетаті (20 мл) додавали HCl в етилацетаті (3М, 2 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв., і розчинник видаляли.

30

Залишок промивали етилацетатом (30 мл), фільтрували і сушили, одержуючи HCl-сіль (S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (25).

До розчину (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (1,25 г, 26) в етилацетаті (20 мл) додавали HCl в етилацетаті (3М, 2 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при температурі

35

навколишнього середовища протягом 30 хв., і розчинник видаляли.

Залишок промивали етилацетатом (30 мл), фільтрували і сушили, одержуючи HCl-сіль (R) - 1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (26).

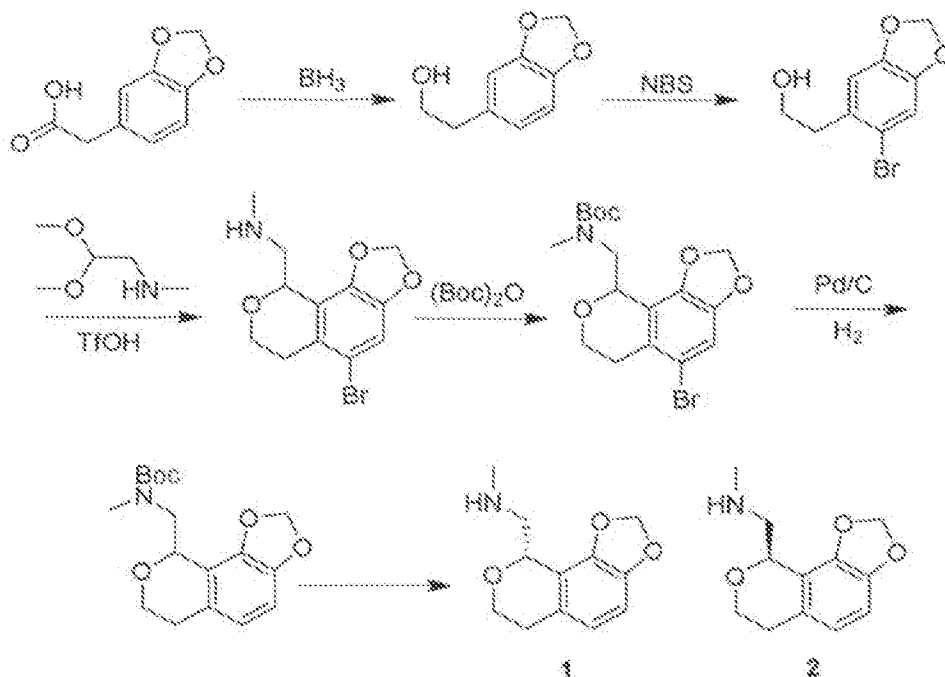
(S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (1,01 г, 25): MS (ESI): m/z=196 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,34~7,28 (м, 1H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04~6,99 (м, 1H), 5,26~5,24 (м, 1H), 4,19~4,14 (м, 1H), 3,89~3,83 (м, 1H), 3,59~3,54 (м, 1H), 3,43~3,37 (м, 1H), 2,96~2,93 (м, 1H), 2,89~2,84 (м, 1H), 2,77 (с, 3H).

40

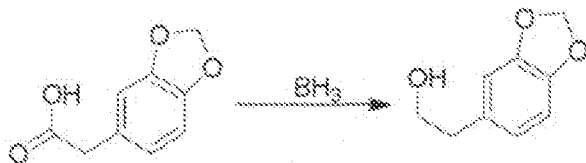
(R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (1,25 г, 26): MS (ESI): m/z=196 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,34~7,29 (м, 1H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04~6,99 (м, 1H), 5,26~5,24 (м, 1H), 4,19~4,14 (м, 1H), 3,89~3,83 (м, 1H), 3,59~3,54 (м, 1H), 3,43~3,37 (м, 1H), 2,96~2,93 (м, 1H), 2,89~2,84 (м, 1H), 2,78 (с, 3H).

45

2.2. Одержання (S)-1-(6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол-[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)-N-метилметанаміну (1) і (R)-1-(6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол-[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)-N-метилметанаміну (2)

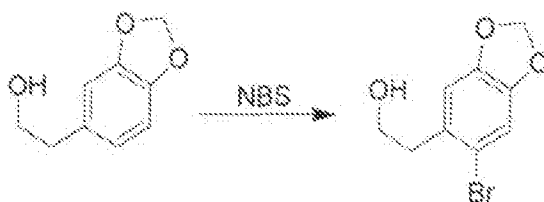


5 (a) 2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-ол



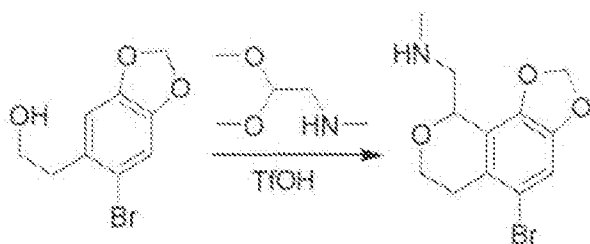
10 До розчину 2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)оцтової кислоти (25 г, 138 ммоль) в THF (100 мл) додавали BH_3/THF (1М, 160 мл) при 0 °С. Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища до завершення (~16 год.). Після завершення, додавали льодяну воду, припиняючи реакцію, і суміш екстрагували ЕА, сушили і концентрували. Неочищений матеріал (21,3 г, чистота ~93 %) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS (ESI): $m/z=149$ $[\text{M}-18+\text{H}]^+$.

15 (b) 2-(6-бромбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-ол



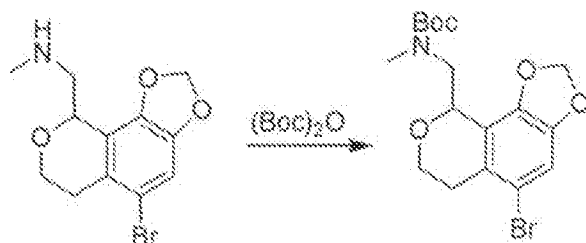
20 До розчину 2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-олу (22 г, 132 ммоль) в DCM (500 мл) додавали N-бромсукцинімід (25,8 г, 145 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища до завершення (~3 год.). Після завершення, суміш промивали NaHSO_3 , соляним розчином, сушили і концентрували. Неочищений матеріал (24 г, чистота ~90 %) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS (ESI): $m/z=227, 229$ $[\text{M}-18+\text{H}]^+$.

25 (c) 1-(5-бром-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол-[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)-N-метилметанамін



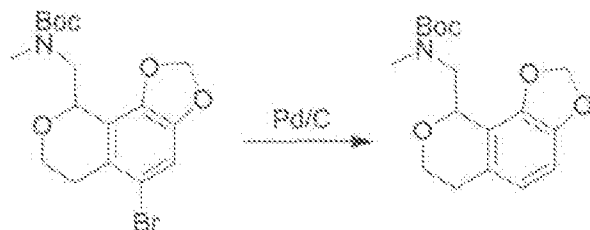
До розчину 2-(6-бромбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-олу (8,76 г, 35,7,5 ммоль) в DCM (50 мл) додавали 2,2-диметокси-N-метилетанамін (5,10 г, 42,8 ммоль) і трифторметансульфоїкислоту (26,7 г, 178 ммоль) при 0 °С. Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища до завершення (~16 год.). Після завершення, додавали льодяну воду, припиняючи реакцію, і додавали гідроксид натрію (1N, водн.) до pH 9~10. Одержаний у результаті розчин екстрагували DCM, сушили і концентрували. Неочищений матеріал (чистота ~95 %) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS (ESI): m/z=300, 302 [M, M+2]⁺.

(d) трет-бутил ((5-бром-6,9-дигідро-7Н-[1,3] діоксоло [4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил) (метил)карбамат



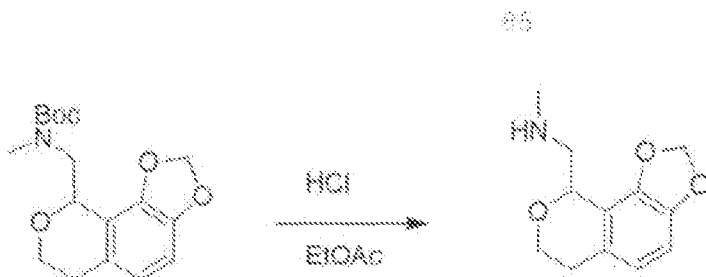
До розчину 1-(5-бром-6,9-дигідро-7Н-[1,3]діоксоло-[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)-N-метилметанаміну (9,2 г, 30,6 ммоль) в DCM (100 мл) додавали Et₃N (3,09 г, 30,6 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (9,34 г, 42,8 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Потім, суміш промивали водою, сушили і концентрували. Одержане в результаті масло очищали хроматографією на силікагелі (елюючи PE:EA=100:0-85:15), одержуючи необхідну сполуку (12,0 г, 29,9 ммоль, вихід: 98 %) у вигляді безбарвного масла. MS (ESI): m/z=300, 302 [M-100, M-100+2]⁺.

(e) трет-бутил((6,9-дигідро-7Н-[1,3]діоксоло[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил) (метил)карбамат

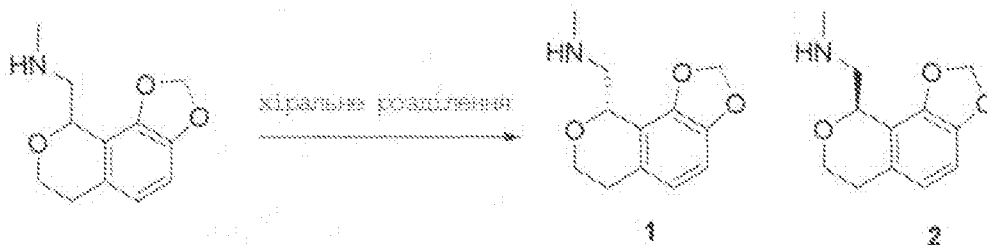


До розчину трет-бутил((5-бром-6,9-дигідро-7Н-[1,3]діоксоло[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамату (12,0 г, 29,9 ммоль) у метанолі (100 мл) додавали Pd/C (3,19 г, 29,9 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. в атмосфері H₂. Після завершення, суміш фільтрували і концентрували. Неочищений залишок розчиняли в EA, промивали водою, сушили і концентрували, одержуючи неочищений продукт, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS (ESI): m/z=266,222 [M-56+1, M-100+1]⁺.

(f) (S)-1-(6,9-дигідро-7Н-[1,3]діоксоло[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)-N-метилметанамін (1) і (R)-1-(6,9-дигідро-7Н-[1,3]діоксоло[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)-N-метилметанамін (2)



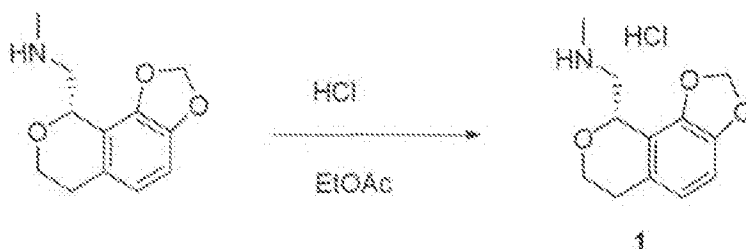
До розчину трет-бутил((6,9-дигідро-7Н-[1,3]діоксол-[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамату (14 г, 43,5 ммоль) в EtOAc (50 мл) додавали HCl/діоксан (50 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Після завершення, суміш фільтрували, і залишок розчиняли у воді, нейтралізували NH₄OH (50 мл) і екстрагували EtOAc (2×50 мл), об'єднану органічну фазу промивали соляним розчином (100 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували досуха, одержуючи рацемічну суміш необхідного продукту (7,31 г, 76 %) у вигляді білого твердого залишку.



Рацемічну суміш (7,31 г) розділяли хіральною ВЕРХ {колонка: Chiralpak 1C (250×4,6 мм, 5 мкм); і рухома фаза: н-гексан (0,1 % DEA):етанол (0,1 % DEA)=80:20}.

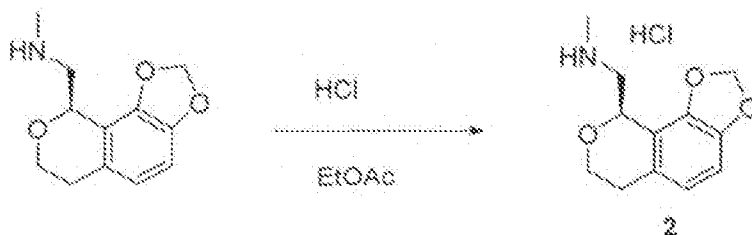
(S)-1-(6,9-дигідро-7Н-[1,3]діоксол-[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)-N-метилметанамін (1) (3,0 г, вихід: 41 %) у вигляді масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,68~6,70 (д, J=8 Гц, 1H), 6,62~6,60 (д, J=8 Гц, 1H), 5,97 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,94~4,97 (дд, J₁=8,4, J₂=2,2 Гц, 1H), 4,06~4,11 (м, 1H), 3,72~3,78 (м, 1H), 3,15~3,19 (дд, J₂=12,6, J₂=2,8 Гц, 1H), 2,94~2,99 (м, 1H), 2,82~2,86 (м, 1H), 2,65~2,70 (м, 1H), 2,50 (с, 3H).

(R)-1-(6,9-дигідро-7Н-[1,3]діоксол-[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)-N-метилметанамін (2) (3,0 г, вихід: 41 %) у вигляді масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,69~6,71 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,62~6,60 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,98~6,97 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,90 (д, J=1,4 Гц, 1H), 4,95~4,98 (дд, J₁=8,4, J₂=2,3 Гц, 1H), 4,07~4,12 (м, 1H), 3,73~3,79 (м, 1H), 3,16~3,19 (дд, J₁=12,6, J₂=2, 8 Гц, 1H), 2,94~3,0 (м, 1H), 2,83~2,87 (м, 1H), 2,66~2,71 (м, 1H), 2,51 (с, 3H).



До розчину (S)-1-(7,9-дигідро-6Н-[1,3]діоксол-[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)-N-метилметанаміну (1) (3,0 г) в EtOAc (50 мл) додавали HCl/EA (4М, 5,5 мл) при 0 °С. Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв. Після завершення, розчинник видаляли, і залишок являв собою гідрохлоридну сіль необхідної сполуки (1, 3,26 г, вихід: 93 %) у вигляді білого твердого залишку. Хіральна ВЕРХ: колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм, 5 мкм); рухома фаза: н-гексан (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA)=80:20; темп.=40 °С; швидкість потоку=1,0 мл/хв.; час утримання=7,17 хв.; енантіочистота: 100 % ee. MS (ESI): m/z=222 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 6,78 (д, J=8 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8 Гц, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,10 (м,

1H), 4,18 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,74-2,68 (м, 1H).



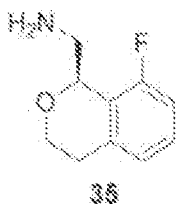
5

До розчину (R)-1-(7,9-дигідро-6H-[1,3]діоксоло[4,5-*h*] ізохромен-9-іл)-N-метилметанаміну (2) (3,0 г) в EtOAc (50 мл) додавали HCl/EA (4М, 5,5 мл) при 0 °С. Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв. Після завершення, розчинник видаляли, і залишок являв собою гідрохлоридну сіль необхідної сполуки (2, 3,26 г, вихід: 93 %) у вигляді білого твердого залишку. Хіральна ВЕРХ: колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм, 5 мкм); рухома фаза: *n*-гексан (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA)=80:20; темп.=40 °С; швидкість потоку=1,0 мл/хв.; час утримання=6,18 хв.; енантіочистота: 100 % *ee*. MS (ESI): *m/z*=222 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 6,78 (д, J=8 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8 Гц, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,10 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,74-2,68 (м, 1H).

10

15

2.3. Одержання (R)-(8-фторізохроман-1-іл)метанаміну (35)



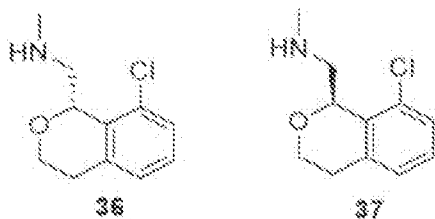
20

(R)-(8-фторізохроман-1-іл)метанамін (35) одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(5-бром-2-фторфеніл)етанолу і 2,2-диметоксіетанаміну.

(R)-(8-фторізохроман-1-іл)метанамін (35): MS (ESI): *m/z*=182 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,34-7,30 (м, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,04~7,00 (м, 1H), 5,19-5,18 (м, 1H), 4,18~4,14 (м, 1H), 3,89~3,85 (м, 1H), 3,51 (д, J=13 Гц, 1H), 3,33-3,27 (м, 1H), 2,99-2,94 (м, 1H), 2,89~2,84 (м, 1H).

25

2.4. Одержання (S)-1-(8-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (36) і (R)-1-(8-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (37)



30

(S)-1-(8-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (36) і (R)-1-(8-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (37) одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(2-бром-5-хлорфеніл)етанолу і 2,2-диметокси-N-метилетанаміну.

(S)-1-(8-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (36): MS (ESI): *m/z*=212 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,33~7,28 (м, 2H), 7,23 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,27 (дд, J=2,4, 9,6 Гц, 1H), 4,17~4,11 (м, 1H), 3,91~3,86 (м, 1H), 3,64 (дд, J=3,2, 13,6 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=10,0, 13,2 Гц, 1H), 2,94~2,90 (м, 2H), 2,80(с, 3H).

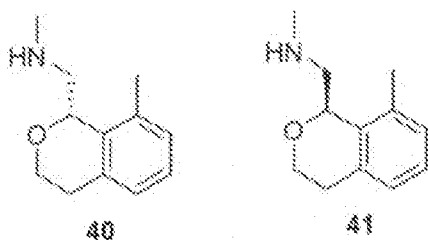
35

(R)-1-(8-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (37): MS (ESI): *m/z*=212 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,34~7,28 (м, 2H), 7,23 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,28 (дд, J=2,8, 10,4 Гц, 1H),

4,17~4,11 (м, 1H), 3,91~3,86 (м, 1H), 3,64 (дд, $J=2,8, 13,2$ Гц, 1H), 3,44 (дд, $J=10,0, 12,8$ Гц, 1H), 2,94~2,90 (м, 2H), 2,80 (с, 3H).

2.5. Одержання (S)-N-метил-1-(8-метилізохроман-1-іл)метанаміну (40) і (R)-N-метил-1-(8-метилізохроман-1-іл)метанаміну (41)

5



(S)-N-метил-1-(8-метилізохроман-1-іл)метанамін (40) і (R)-N-метил-1-(8-метилізохроман-1-іл)метанамін (41) одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(2-бром-5-метилфеніл) етанолу і 2, 2-диметокси-N-метилетанаміну.

10

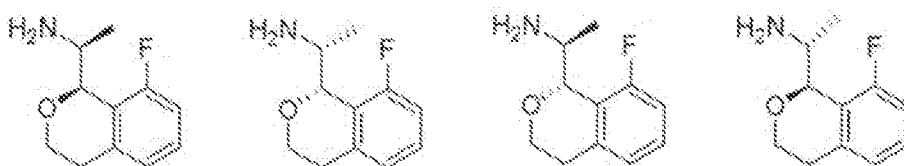
(S)-N-метил-1-(8-метилізохроман-1-іл)метанамін (40): MS (ESI): $m/z=192$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,19~7,16 (м, 1H), 7,10~7,04 (м, 2H), 5,26-5,24 (м, 1H), 4,17~4,14 (м, 1H), 3,84~3,80 (м, 1H), 3,38~3,35 (м, 1H), 3,33~3,27 (м, 1H), 2,89~2,88 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

15

(R)-N-метил-1-(8-метилізохроман-1-іл)метанамін (41): MS (ESI): $m/z=192$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,19~7,16 (м, 1H), 7,10~7,04 (м, 2H), 5,26-5,25 (м, 1H), 4,17~4,14 (м, 1H), 3,84~3,80 (м, 1H), 3,38~3,35 (м, 1H), 3,33~3,27 (м, 1H), 2,89~2,88 (м, 2H), 2,80(с, 3H), 2,33(с, 3H).

2.6. Одержання сполук (48), (49), (50) і (51): (S)-1-((R)-8-фторізохроман-1-іл)етан-1-аміну, (R)-1-((S)-8-фторізохроман-1-іл) етан-1-аміну, (S)-1-((S)-8-фторізохроман-1-іл) етан-1-аміну і (R)-1-((R)-8-фторізохроман-1-іл)етан-1-аміну, невідомий порядок

20



(S)-1-((R)-8-фторізохроман-1-іл) етан-1-амін, (R)-1-((S)-8-фторізохроман-1-іл)етан-1-амін, (S)-1-((S)-8-фторізохроман-1-іл)етан-1-амін і (R)-1-((R)-8-фторізохроман-1-іл)етан-1-амін одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(2-бром-5-фторфеніл)етанолу і трет-бутил(1-оксопропан-2-іл)карбамату. Усі чотири стереоізомери одержували і характеризували.

25

(48): MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,35~7,29 (дд, $J_1=13,7, J_2=7,9$ Гц, 1H), 7,10~7,08 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04-6,99 (дд, $J_1=10, 9, J_2=8,5$ Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,31~4,27 (м, 1H), 4,09~4,00 (м, 1H), 3,74~3,68 (тд, $J_1=11,6, J_2=2,4$ Гц, 1H), 3,11~2,98 (м, 1H), 2,75~2,71 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 1,06~1,05 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

30

(49): MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,35~7,29 (дд, $J_1=13,7, J_2=7,9$ Гц, 1H), 7,10~7,08 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04~6,99 (дд, $J_1=10, 9, J_2=8,5$ Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,09~4,00 (м, 1H), 3,74~3,68 (тд, $J_1=11,6, J_2=2,4$ Гц, 1H), 3,11-2,98 (м, 1H), 2,75~2,71 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 1,06~1,05 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

35

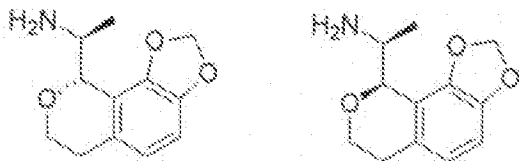
(50): MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,35~7,31 (дд, $J_1=13,8, J_2=7,8$ Гц, 1H), 7,13~7,01 (м, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,34-4,28 (дд, $J_1=11,0, J_2=5,0$ Гц, 1H), 3,95~3,93 (м, 1H), 3,74-3,67 (тд, $J_1=11,3, J_2=2,3$ Гц, 1H), 3,13~3,05 (м, 1H), 2,75~2,71 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 1,51~1,50(д, $J=6,8$ Гц, 3H).

40

(51): MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,35~7,31 (дд, $J_1=13,8, J_2=7,8$ Гц, 1H), 7,13~7,01 (м, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,34~4,28 (дд, $J_1=11,0, J_2=5,0$ Гц, 1H), 3,95~3,93 (м, 1H), 3,74~3,67 (тд, $J_1=11,3, J_2=2,3$ Гц, 1H), 3,13~3,05 (м, 1H), 2,75~2,71 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 1,51~1,50 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

45

2.7. Одержання сполук (55) і (54): (S)-1-((S)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)етан-1-аміну і (S)-1-((R)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)етан-1-аміну, невідомий порядок



5

(S)-1-((S)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-й]ізохромен-9-іл)етан-1-амін і (S)-1-((R)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-й]ізохромен-9-іл)етан-1-амін одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(6-бромбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етанолу і (S)-трет-бутил(1-оксопропан-2-іл)карбамату. Дані два стереоізомери одержували і характеризували.

10

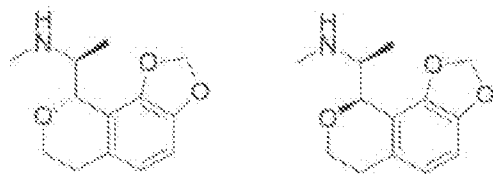
(55): MS (ESI): $m/z=222$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 6,82 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,05-5,97 (м, 2H), 4,91 (с, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,66 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 1,52 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

(54): MS (ESI): $m/z=222$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 6,80-6,71 (м, 2H), 6,01-5,94 (м, 2H), 5,09 (с, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,66 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 1,12 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

15

2.8. Одержання сполук (57) і (56): (S)-1-((S)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)-N-метилетан-1-аміну і (S)-1-((R)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)-N-метилетан-1-аміну, невідомий порядок

20



(S)-1-((S)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)-N-метилетан-1-амін і (S)-1-((R)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)-N-метилетан-1-амін одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(6-бромбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етанолу і трет-бутил(S)-метил(1-оксопропан-2-іл)карбамату. Дані два стереоізомери одержували і характеризували.

25

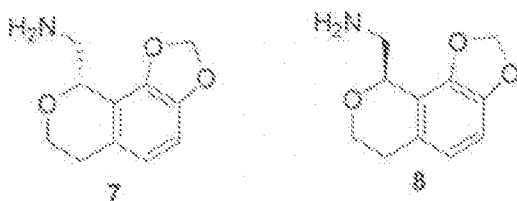
(57): MS (ESI): $m/z=236$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 6,84 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,06-5,97 (м, 2H), 4,96 (с, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,69 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,55 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

30

(56): MS (ESI): $m/z=236$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 6,80 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,01-5,95 (м, 2H), 5,23 (с, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,67 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 1,14 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

2.9. Одержання (S)-(6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)метанаміну (7) і (R)-(6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)метанаміну (8)

35



7

8

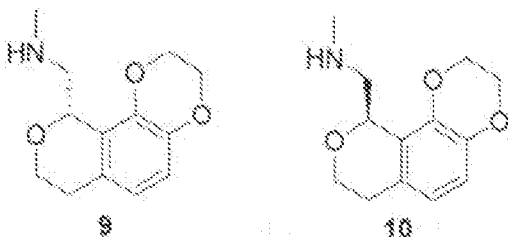
(S)-(6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)метанамін (7) і (R)-(6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)метанамін (8) одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(6-бромбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етанолу і 2,2-диметоксіетанаміну.

40

(S)-(6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксоло[4,5-h]ізохромен-9-іл)метанамін (7): MS (ESI): $m/z=208$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіть): δ 6,78 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,05~5,02 (м, 1H), 4,19~4,14 (м, 1H), 3,84~3,78 (м, 1H), 3,61~3,56 (м, 1H), 3,31~3,26 (м, 1H), 2,95~2,87 (м, 1H), 2,73~2,67 (м, 1H).

5 (R)-(6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксоло[4,5-h]ізохромен-9-іл)метанамін (8): MS (ESI): $m/z=208$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіть): δ 6,78 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,05~5,02 (м, 1H), 4,19~4,14 (м, 1H), 3,84~3,78 (м, 1H), 3,61~3,56 (м, 1H), 3,31~3,26 (м, 1H), 2,95~2,87 (м, 1H), 2,73~2,67 (м, 1H).

10 2.10. Одержання (S)-N-метил-1-(2,3,7,10-тетрагідро-8H-[1,4]діоксина[2,3-h]ізохромен-10-іл)метанаміну (9) і (R)-N-метил-1-(2,3, 7,10-тетрагідро-8H-[1,4]діоксина[2,3-h]ізохромен-10-іл)метанаміну (10)

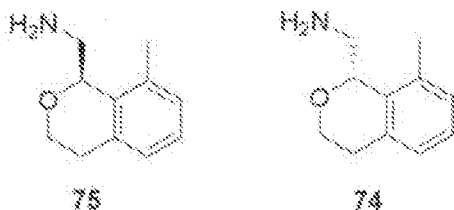


15 (S)-N-метил-1-(2,3,7,10-тетрагідро-8H-[1,4]діоксина[2,3-h] ізохромен-10-іл) метанамін (9) і (R)-N-метил-1-(2,3,7,10-тетрагідро-8H-[1,4]діоксина[2,3-h]ізохромен-10-іл)метанамін (10) одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(7-бром-2,3-дигідробензо[*b*]1,4)діоксин-6-іл)етанолу і 1,3-диметокси-N-метилпропан-2-аміну.

20 (S)-N-метил-1-(2,3,7,10-тетрагідро-8H-[1,4]діоксина[2,3-h]ізохромен-10-іл)метанамін (9): MS (ESI): $m/z=236$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl-сіть): δ 6,78-6,80 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,69-6,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,93-5,11 (м, 1H), 4,34-4,39 (м, 1H), 4,22-4,29 (м, 3H), 4,06-4,11 (м, 1H), 3,78-3,82 (м, 1H), 3,61-3,64 (м, 1H), 3,32-3,38 (м, 1H), 2,71-2,83 (м, 5H).

25 (R)-N-метил-1-(2,3,7,10-тетрагідро-8H-[1,4]діоксина[2,3-h]ізохромен-10-іл)метанамін (10): MS (ESI): $m/z=236$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl-сіть): δ 6,79-6,80 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,69-6,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,93-5,13 (м, 1H), 4,34-4,39 (м, 1H), 4,21-4,29 (м, 3H), 4,06-4,11 (м, 1H), 3,78-3,82 (м, 1H), 3,61-3,64 (м, 1H), 3,32-3,38 (м, 1H), 2,71-2,84 (м, 5H).

2.11. Одержання (R)-(8-метилізохромен-1-іл)метанаміну (75) і (S)-(8-метилізохромен-1-іл)метанаміну (74)



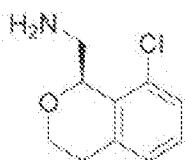
30

(R)-(8-метилізохромен-1-іл)метанамін (75) і (S)-(8-метилізохромен-1-іл)-метанамін (74) одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(2-бром-5-метилфеніл)етанолу і 1,3-диметокси-N-метилпропан-2-аміну.

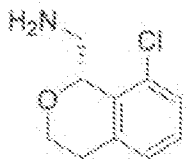
35 (R)-(8-метилізохромен-1-іл)метанамін (75): MS (ESI): $m/z=178$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,18 (т, $J=14,8$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J_1=7,2$ Гц, $J_2=7,2$ Гц, 2H), 5,18-5,15 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,31 (с, 3H).

40 (S)-(8-метилізохромен-1-іл)метанамін (74): MS (ESI): $m/z=178$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,18 (т, $J=14,8$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J_1=7,2$ Гц, $J_2=7,2$ Гц, 2H), 5,18-5,15 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,31 (с, 3H).

2.12. Одержання (R)-(8-хлорізохромен-1-іл)метанаміну (71) і (S)-(8-хлорізохромен-1-іл)метанаміну (70)



71



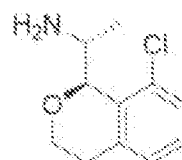
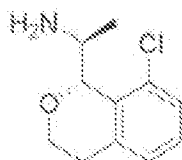
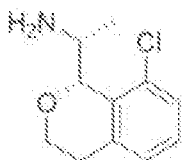
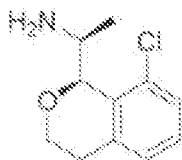
70

(R)-(8-хлорізохроман-1-іл)метанамін (71) і (S)-(8-хлорізохроман-1-іл)-метанамін (70) одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(2-бром-5-хлорфеніл)етанолу і 1, 3-диметокси-N-метилпропан-2-аміну.

(R)-(8-хлорізохроман-1-іл)метанамін (71): MS (ESI): $m/z=198$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,33-7,27 (м, 2H), 7,23-7,21 (м, 1H), 5,22-5,18 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 2H).

(S)-(8-хлорізохроман-1-іл)-метанамін (70): MS (ESI): $m/z=198$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,33-7,27 (м, 2H), 7,23-7,21 (м, 1H), 5,22-5,18 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,60-3,57 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 2,98-2,87 (м, 2H).

2.13. Одержання сполук (88), (89), (90) і (91): (S)-1-((R)-8-хлорізохроман-1-іл)етан-1-аміну, (R)-1-((S)-8-хлорізохроман-1-іл)етан-1-аміну, (S)-1-((S)-8-хлорізохроман-1-іл)етан-1-аміну і (R)-1-((R)-8-хлорізохроман-1-іл)етан-1-аміну, невідомий порядок



(S)-1-((R)-8-хлорізохроман-1-іл)етан-1-амін, (R)-1-((S)-8-хлорізохроман-1-іл)етан-1-амін, (S)-1-((S)-8-хлорізохроман-1-іл)етан-1-амін і (R)-1-((R)-8-хлорізохроман-1-іл)етан-1-амін одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(2-бром-5-хлорфеніл)етанолу і трет-бутил(1-оксопропан-2-іл)карбамату.

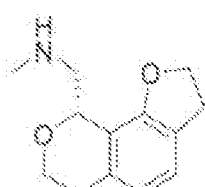
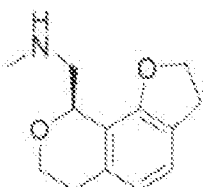
(88): MS (ESI): $m/z=212$ $[M+1]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,37-7,23 (м, 3), 5,33 (с, 1H), 4,30-4,25 (м, 2H), 3,63 (т, $J=26,2$ Гц, 1H), 3,05 (т, $J=26,4$ Гц, 1H), 2,73 (д, $J=16$ Гц, 1H), 1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

(89): MS (ESI): $m/z=212$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,37-7,23 (м, 3H), 5,33 (с, 1H), 4,30-4,25 (м, 2H), 3,63 (т, $J=26,2$ Гц, 1H), 3,05 (т, $J=26,4$ Гц, 1H), 2,73 (д, $J=16$ Гц, 1H), 1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

(90): MS (ESI): $m/z=212$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,38 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=15,2$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,09-4,07 (м, 1H), 3,63 (т, $J=24,8$ Гц, 1H), 3,34-3,08 (м, 1H), 2,72 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 1,51 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

(91): MS(ESI) $m/z=212$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,38 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=15,2$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,09-4,07 (м, 1H), 3,63 (т, $J=24,8$ Гц, 1H), 3,34-3,08 (м, 1H), 2,72 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 1,51 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

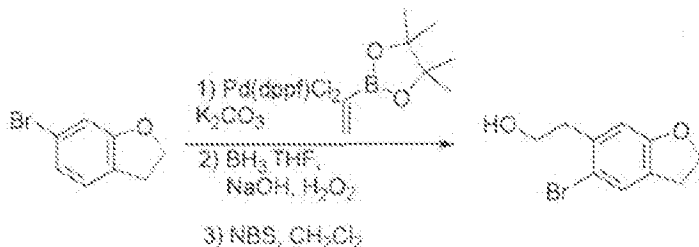
2.14. Одержання сполук (105) і (106): (R)-N-метил-1-(2,3,6, 9-тетрагідро-7H-фуоро[3,2-h]ізохромен-9-іл)метанаміну і (S)-N-метил-1-(2,3,6,9-тетрагідро-7H-фуоро[3,2-h]ізохромен-9-іл)метанаміну



(105), (106)

(R)-N-метил-1-(2,3,6,9-тетрагідро-7H-фуоро[3,2-h]ізохромен-9-іл) метанамін і (S)-N-метил-1-(2,3,6,9-тетрагідро-7H-фуоро [3,2-h]ізохромен-9-іл)метанамін одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-6-іл) етан-1-олу і 2, 2-диметокси-N-метилетан-1-аміну.

5 (a) 2-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-6-іл)етан-1-ол

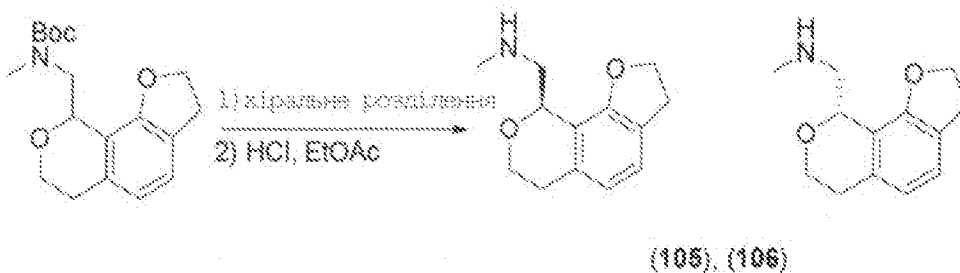


10 До розчину 6-бром-2,3-дигідробензофурану (3,8 г, 19,0 ммоль) в 1,4-діоксані/H₂O (100 мл/25 мл) додавали 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолан (5,85 г, 38,0 ммоль), K₂CO₃ (5,24 г, 38,0 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (2,77 г, 3,80 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 105 °С і перемішували при даній температурі до завершення реакції (~16 год.). Реакцію концентрували, розбавляли водою і EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи петролейним ефіром:EtOAc=20:1, одержуючи 6-вініл-2,3-дигідробензофуран у вигляді коричневого масла, 2,6 г, вихід=79,4 %.

15 До розчину 6-вініл-2,3-дигідробензофурану (2,5 г, 17,1 ммоль) в THF (20 мл) додавали BH₃.THF (17,1 мл, 1,0M, 17,1 ммоль) при температурі навколишнього середовища. Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год., потім гасили додаванням води. Додавали розчин гідроксиду натрію у воді, з наступним додаванням H₂O₂. Суміш була екзотермічною, і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш екстрагували EtOAc, і відділений органічний шар промивали розчином 1N FeSO₄ і соляним розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, потім очищали хроматографією, одержуючи 2-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)етан-1-ол у вигляді білого твердого залишку. MS (ESI): m/z=165 [M+H]⁺.

25 До розчину 2-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)етанолу (2,2 г, 13,3 ммоль) в DCM (30 мл) додавали NBS (2,58 г, 14,6 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища до завершення (~2 год.). Після завершення, суміш промивали розчином Na₂SO₃, соляним розчином, і потім сушили. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи петролейним ефіром:EtOAc=5:1, одержуючи 2-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-6-іл)етан-1-ол у вигляді білого твердого залишку, 2,8 г, вихід=87 %. MS (ESI): m/z=225, 227 [M-18]⁺.

(b) Хіральне розділення, деблокування і одержання солі (106)



35

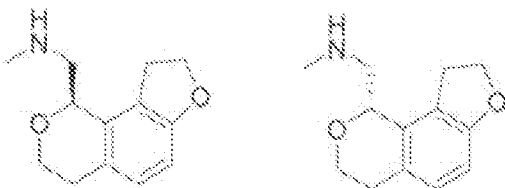
Трет-бутилметил((3,6,7,9-тетрагідро-2H-фуоро[3,2-h]ізохромен-9-іл)метил)карбамат (1,4 г, 4,38 ммоль) розділяли на його енантіомери (R)-трет-бутилметил((3,6,7,9-тетрагідро-2H-фуоро[3,2-h]ізохромен-9-іл)метил)карбамат і (R)-трет-бутилметил-((3,6,7,9-тетрагідро-2H-фуоро[3,2-h]ізохромен-9-іл)метил)карбамат НФХ-200 (ThaR,Waters), застосовуючи AD 20×250 мм, 5 мкм (Dacel) і рухоми фазу CO₂/MeOH (0,2 % метанол в аміаку)=90/10, швидкість потоку=140 г/хв.; надлишковий тиск=100 бар; тривалість циклу стекових введень=2,5 хв.

40 Хіральна ВЕРХ для визначення еє: колонка AY-H (250×4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: н-гексан (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA)=80:20; темп.=40 °С; швидкість потоку=1,0 мл/хв.

Сполука 105: час утримання=7,471 хв.; енантіочистота: 99,7 % ee. MS (ESI): $m/z=220$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,13 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 5,07-5,05 (м, 1H), 4,68-4,54 (м, 2H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,21 (т, 2H), 2,96-2,89 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,76-2,72 (м, 1H).

Сполука 106: час утримання=6,27 4 хв.; енантіочистота: 100 % ee. MS (ESI): $m/z=220$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,13 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 5,07-5,05 (м, 1H), 4,68-4,54 (м, 2H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,21 (т, 2H), 2,96-2,89 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,76-2,72 (м, 1H).

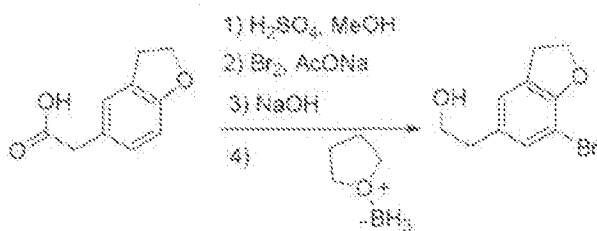
2.15. Одержання сполук (107) і (108): (R)-N-метил-1-(3,4,8,9-тетрагідро-1H-фуоро[2,3-*h*]ізохромен-1-іл)метанаміну і (S)-N-метил-1-(3,4,8,9-тетрагідро-1H-фуоро[2,3-*h*]ізохромен-1-іл)метанаміну



(107), (108)

(R)-N-метил-1-(3,4,8,9-тетрагідро-1H-фуоро [2,3-*h*] ізохромен-1-іл)метанамін і (S)-N-метил-1-(3,4,8,9-тетрагідро-1H-фуоро[2,3-*h*]ізохромен-1-іл)метанамін одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(7-бром-2,3-дигідробензофуран-5-іл)етан-1-олу і 2, 2-диметокси-N-метилетан-1-аміну.

(а) 2-(7-бром-2,3-дигідробензофуран-5-іл)етан-1-ол



До розчину 2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)оцтової кислоти (4 г, 22,4 ммоль) у метанолі (40 мл) додавали сірчану кислоту (219 мг, 2,24 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С і перемішували при даній температурі протягом 2 год. Суміш концентрували, і до залишку додавали етилацетат (50 мл). Розчин промивали соляним розчином, потім органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи метил-2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)ацетат (4,0 г, вихід: 93 %) у вигляді жовтого масла. MS (ESI): $m/z=193$ $[M+H]^+$.

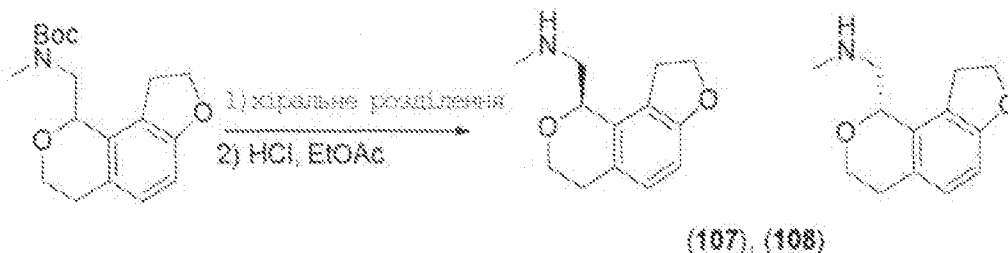
До розчину метил-2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл) ацетату (4 г, 20,8 ммоль) в АсОН (40 мл) додавали ацетат натрію (1,70 г, 20,8 ммоль) і бром (4,31 г, 27,0 ммоль) при 0° С. Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Додавали воду, і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднану органічну фазу промивали соляним розчином, потім сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (петролейний ефір/EtOAc=5/1), одержуючи метил-2-(7-бром-2, 3-дигідробензофуран-5-іл)ацетат (4,60 г, 16,9 ммоль) у вигляді жовтого масла. MS (ESI): $m/z=271$ $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,17 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,65 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 3,30 (т, $J=8,8$ Гц, 2H).

До розчину метил-2-(7-бром-2,3-дигідробензофуран-5-іл)ацетату (9,0 г, 33,1 ммоль) в THF/ H_2O (2/1) (100 мл) додавали гідроксид натрію (3,97 г, 99,3 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Потім, суміш концентрували, видаляючи THF. Залишок підкисляли 2М HCl (водн.) до pH=2. Суміш екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи 2-(7-бром-2,3-дигідробензофуран-5-іл)оцтову кислоту (8,10 г, вихід: 95 %) у вигляді

жовтого твердого залишку. MS (ESI): $m/z=257$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,18 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,66 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,30 (т, $J=8,8$ Гц, 2H).

До розчину 2-(7-бром-2,3-дигідробензофуран-5-іл) оцтової кислоти (4,0 г, 15,5 ммоль) в THF (10 мл) додавали NH_3 -THF (31,0 мл, 31,0 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Повільно додавали воду (10 мл), припиняючи реакцію. Суміш екстрагували $EtOAc$, і об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержане в результаті масло очищали колонковою флеш-хроматографією (петролейний ефір/ $EtOAc=5/1$), одержуючи 2-(7-бром-2,3-дигідробензофуран-5-іл)етанол (3,55 г, вихід: 47 %) у вигляді жовтого масла. MS (ESI): $m/z=225$ $[M-OH]^+$.

(b) Хіральне розділення, деблокування і одержання солі



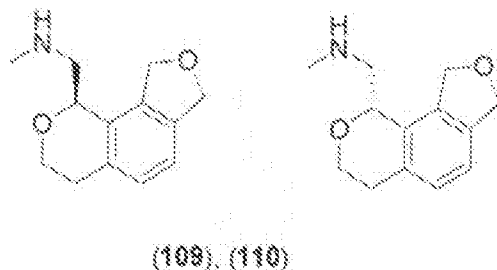
Трет-бутилметил((3,4,8,9-тетрагідро-1H-фуру[2,3-*h*]ізохромен-1-іл)метил)карбамат (1 г, 3,13 ммоль) розділяли на його енантіомери НФХ-80 (ThaR, Waters), застосовуючи колонку IC 20×250 мм, 10 мкм (Daicel) і рухому фазу: CO_2/IPA (0,2 % метанол в аміаку)=80/20; швидкість потоку=80 г/хв.; надлишковий тиск=100 бар.

Хіральна ВЕРХ для визначення еє: колонка AY-H (250×4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: н-гексан (0,1 % DEA): $EtOH$ (0,1 % DEA)=90:10; темп.=40 °C; швидкість потоку=1,0 мл/хв.

Гідрохлоридна сіль сполуки 107: час утримання=12,37 хв.; енантіочистота: 100 % еє. MS (ESI): $m/z=220$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (метанол- d_4): δ 6,97 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=2,5/9,5$ Гц, 1H), 4,67-4,64 (м, 1H), 4,52-4,47 (м, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,45-3,42 (м, 1H), 3,36-3,32 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 2,90-2,86 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,85-2,73 (м, 1H).

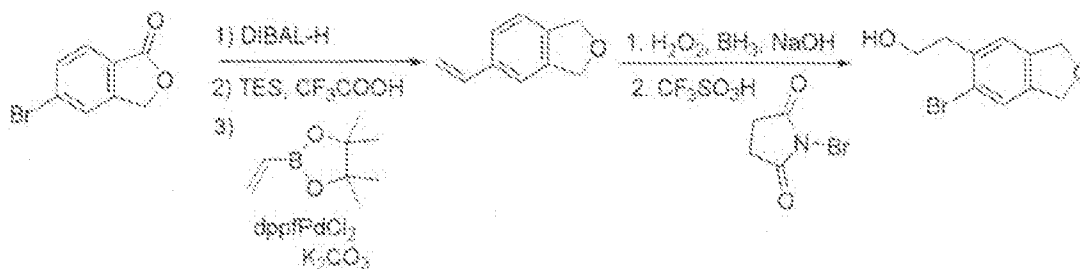
Гідрохлоридна сіль сполуки 108: час утримання=11,53 хв.; енантіочистота: 99,7 % еє. MS (ESI): $m/z=220$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (метанол- d_4): δ 6,97 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=2,5/9,5$ Гц, 1H), 4,67-4,64 (м, 1H), 4,52-4,47 (м, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,45-3,42 (м, 1H), 3,36-3,32 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 2,90-2,86 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,85-2,73 (м, 1H).

2.16. Одержання сполук (109) і (110): (R)-N-метил-1-(1,6,7,9-тетрагідро-3H-фуру[3,4-*h*]ізохромен-9-іл)метанаміну і (S)-N-метил-1-(1,6,7,9-тетрагідро-3H-фуру[3,4-*h*]ізохромен-9-іл)метанаміну, невідомий порядок



(R)-N-метил-1-(1,6,7, 9-тетрагідро-3H-фуру [3,4-*h*] ізохромен-9-іл) метанамін і (S)-N-метил-1-(1,6,7,9-тетрагідро-3H-фуру [3,4-*h*]ізохромен-9-іл)метанамін одержували, застосовуючи загальний спосіб В і схему 2, виходячи з 2-(6-бром-1,3-дигідробензофуран-5-іл) етанолу і 2,2-диметокси-N-метилетан-1-аміну.

(a) 2-(6-бром-1,3-дигідробензофуран-5-іл) етан-1-ол



До розчину 5-бромізобензофуран-1(3H)-ону (21,3 г, 100 ммоль) в DCM (200 мл) додавали дізобутилалюмогідрид (184 г, 130 ммоль) при -7 8 °C. Реакцію перемішували при -7 8 °C до
 5 завершення реакції (~2 год.). Додавали 10 мл води і 10 мл 4M NaOH (водн.), потім додавали 4 0
 мл води, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш фільтрували,
 фільтрат концентрували. Одержаний у результаті твердий залишок очищали колонковою флеш-
 хроматографією (петролейний ефір:EtOAc=100:0-80:20), одержуючи 5-бром-1,3-
 10 дигідроізобензофуран-1-ол (13 г, 60,4 моль) у вигляді білого твердого залишку. MS (ESI):
 m/z=196,9 [M-16+]⁺.

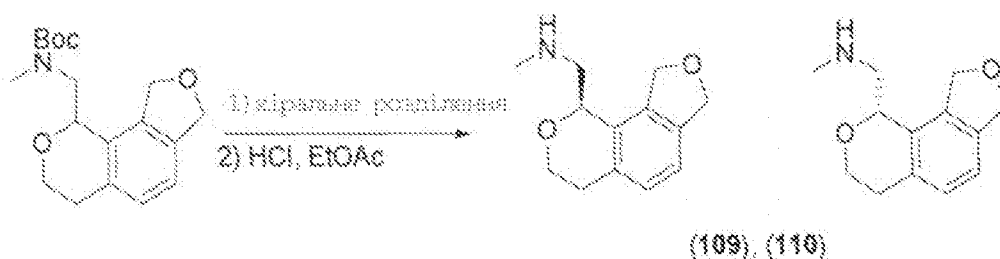
До розчину 5-бром-1,3-дигідроізобензофуран-1-олу (12 г, 105 ммоль) в DCM (10 мл)
 додавали триетилсилан (32 г, 278 ммоль) і 2,2,2-трифтороцтову кислоту (12,6 г, 111 ммоль) при
 0 °C. Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 12 год.
 Суміш концентрували. Додавали в реакційну колбу 3M водний NaOH (40 мл), і одержану в
 15 результаті двофазову систему переносили в ділільну лійку. Шари розділяли, і водну фазу
 промивали EtOAc (2×25 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним NaCl (2×50
 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний у
 результаті твердий залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з градієнтним
 20 елюванням EtOAc (0 %) і петролейного ефіру (100 %) до EtOAc (20 %) і петролейного ефіру
 (80 %), одержуючи 5-бром-1,3-дигідроізобензофуран (10,2 г, 51,2 ммоль) у вигляді білого
 твердого залишку. MS (ESI): m/z=200 [M+H]⁺.

До розчину 5-бром-1,3-дигідроізобензофурану (7,9 г, 39,6 ммоль) в 1,4-діоксані/H₂O (60 мл)
 додавали K₂CO₃ (10,9 г, 79,2 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолан (9,14 г, 59,4
 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (2,89 г, 3,96 ммоль). Реакційну
 25 суміш нагрівали до 100 °C і перемішували при даній температурі протягом 12 год. Додавали
 EtOAc і ЩО. Шари розділяли, і водну фазу промивали EtOAc. Об'єднані органічні шари
 промивали насиченим водним NaCl і сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і
 концентрували у вакуумі. Одержане в результаті масло очищали колонковою флеш-
 хроматографією (петролейний ефір:EtOAc=100:0-90:10), одержуючи 5-вініл-1,3-
 30 дигідроізобензофуран (4,50 г, 30,7 ммоль) у вигляді безбарвного масла. MS(ESI): m/z=147
 [M+H]⁺.

До розчину 5-вініл-1,3-дигідроізобензофурану (1,46 г, 10 ммоль) в THF (10 мл) додавали
 BH₃·THF (83 мг, 600 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год.,
 припиняли додаванням води, потім додавали гідроксид натрію (4 г, 100 ммоль), з наступним
 35 додаванням H₂O₂ (3,4 г, 1000 ммоль). Суміш була екзотермічною, і потім перемішували при
 кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш промивали розчином FeSO₄, додавали EtOAc
 (50 мл), шари розділяли, і органічну фазу промивали EtOAc. Об'єднані органічні шари
 промивали насиченим водним NaCl і сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і
 концентрували у вакуумі. Одержане в результаті масло очищали колонковою флеш-
 хроматографією (петролейний ефір:EtOAc=100:0-80:20), одержуючи 2-(1,3-
 40 дигідроізобензофуран-5-іл)етанол (2,80 г, 17,0 ммоль) у вигляді безбарвного масла. MS (ESI):
 m/z=165 [M+H]⁺.

До розчину 2-(1,3-дигідроізобензофуран-5-іл)етанолу (656 мг, 4 ммоль) в DCM (10 мл)
 додавали 1-бромпіролідин-2,5-діон (711 мг, 4,00 ммоль) і трифторметансульфо кислоту (3,00 г,
 20,0 ммоль) при 0 °C. Реакцію перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Додавали льодяну воду
 (10 мл). Додавали твердий NaOH, доводячи рН до 14, потім шари розділяли, і водну фазу
 45 промивали DCM. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним NaCl і сушили над
 безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержане в результаті масло
 очищали колонковою флеш-хроматографією (петролейний ефір-EtOAc=100: 0-80: 20),
 одержуючи 2-(6-бром-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл)етанол (1,10 г, 4,52 ммоль) у вигляді
 50 безбарвного масла. MS (ESI): m/z=227 [M-17+H]⁺.

(b) Хіральне розділення, деблокування і одержання солі



Трет-бутилметил((3,6,7,9-тетрагідро-1H-фууро[3,4-*h*]ізохромен-9-іл)метил)карбамат (1 г, 3,13 ммоль) розділяли на його енантіомери (S)-трет-бутилметил ((3,6,7,9-тетрагідро-1H-фууро[3, 4-й]ізохромен-9-іл)метил)карбамат (400 мг, 1,25 ммоль) і (R)-трет-бутилметил((3,6,7,9-тетрагідро-1H-фууро[3,4-й]ізохромен-9-іл) метил) карбамат (400 мг, 1,25 ммоль) НФХ-80 (ThaR, Waters), застосовуючи колонку: 1С 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), і рухому фазу: CO₂/MeOH (0,2 % метанол в аміаку) =87/13. Швидкість потоку=80 г/хв.; надлишковий тиск=100 бар; тривалість циклу стекових введень: 6,5 хв.

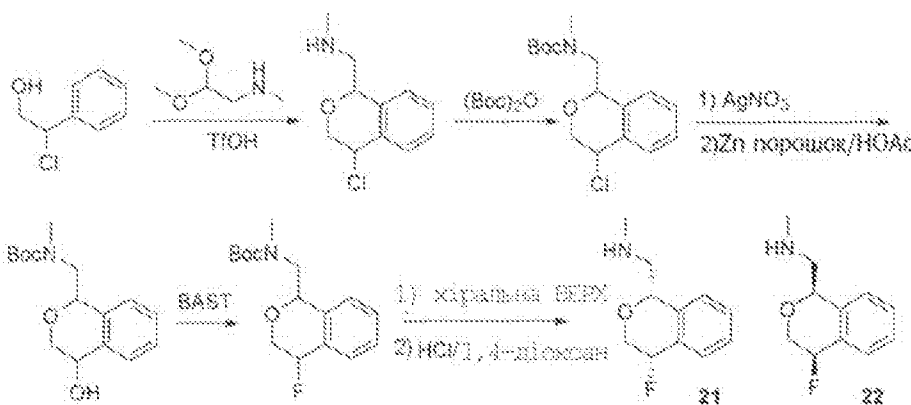
Хіральна ВЕРХ для визначення еє: колонка АУ-Н (100×4,6 мм, 5 мкм; співрозчинник: EtOH (0,1 % метанол в аміаку); темп.=4 °С; швидкість потоку=1,0 мл/хв.

Гідрохлоридна сіль сполуки 109; час утримання=1,02 хв.; енантіочистота: 100 % еє. MS (ESI): *m/z*=220 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,41 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,15-4,96 (м, 5H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,84-2,82 (м, 2H), 2,59 (т, J=4,8 Гц, 3H).

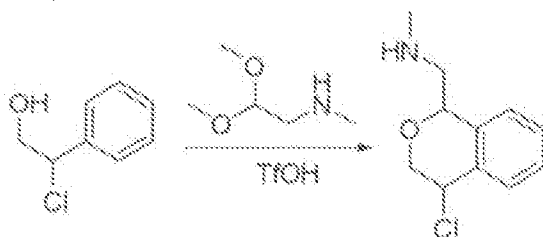
Гідрохлоридна сіль сполуки 110: час утримання=1,81 хв.; енантіочистота: 99,2 % еє. MS (ESI): *m/z*=220 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,52 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,16-4,96 (м, 5H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,08-3,05 (м, 1H), 2,84-2,76 (м, 2H), 2,59 (с, 3H).

Загальний спосіб С

3.1. Одержання 1-((1S,4S)-4-фторізохромен-1-іл)-N-метилметанаміну (21) і 1-((1R,4R)-4-фторізохромен-1-іл)-N-метилметанаміну (22)



(а) 2-(4-хлорізохромен-1-іл)-N-метилметанамін

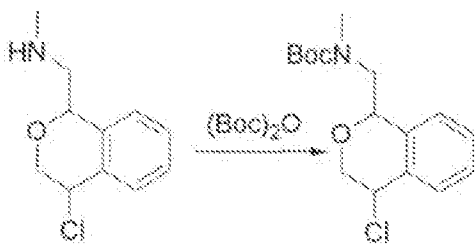


До розчину 2-хлор-2-фенілетанолу (8 г, 33,7 ммоль) і 2,2-диметокси-N-метилетанаміну (9,72 г, 81,6 ммоль) в DCM (100 мл) додавали трифторметансульфокислоту (36,6 г, 244 ммоль). Суміш перемішували при 15 °С протягом 1 дня. Реакцію припиняли додаванням льодяної води, і нейтралізували гідроксидом натрію (3N водн.) до pH=8. Потім, її екстрагували DCM (3×150 мл).

Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і потім концентрували, одержуючи залишок. Залишок застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS (ESI): $m/z=212$ $[M+H]^+$.

(b) трет-бутил(4-хлорізохроман-1-іл)метил(метил)карбамат

5

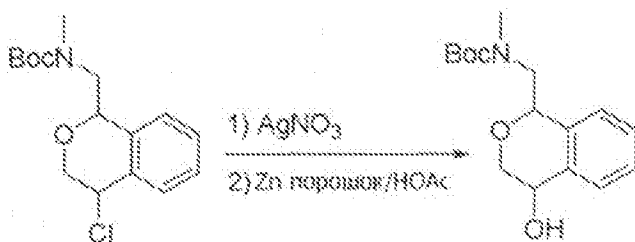


До розчину 1-(4-хлорізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (12 г, 31,7 ммоль) в DCM (100 мл) додавали гідроксид натрію (1,89 г, 47,5 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (8,29 г, 38,0 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Після завершення, суміш промивали водою (3×100 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і потім концентрували, одержуючи неочищений продукт, який очищали колонковою хроматографією (PE:EA=80:1-10:1), одержуючи трет-бутил((4-хлорізохроман-1-іл)метил)(метил)-карбамат (6,3 г).

10

15

(c) трет-бутил (4-гідроксіізохроман-1-іл)метил (метил)-карбамат

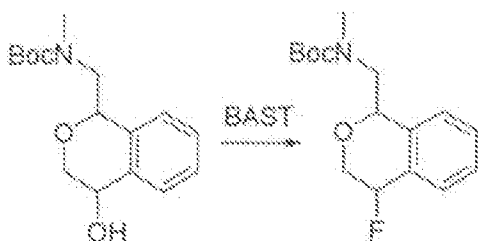


До розчину трет-бутил((4-хлорізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату (5 г, 14,1 ммоль) в THF/воді (80 мл, 1:1) додавали нітрат срібла (11,9 г, 70,4 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C протягом 4 год. Суміш фільтрували, і фільтрат екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок розчиняли в оцтовій кислоті (30 мл), і до нього додавали цинк (4,31 г, 66,0 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Суміш розбавляли етилацетатом (200 мл), промивали водою (4×150 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи неочищений продукт, який очищали колонковою хроматографією (PE:EA=4:1-1:1), одержуючи трет-бутил((4-гідроксіізохроман-1-іл)метил) (метил)карбамат (2,9 г).

20

25

(d) трет-бутил (4-фторізохроман-1-іл)метил(метил)карбамат

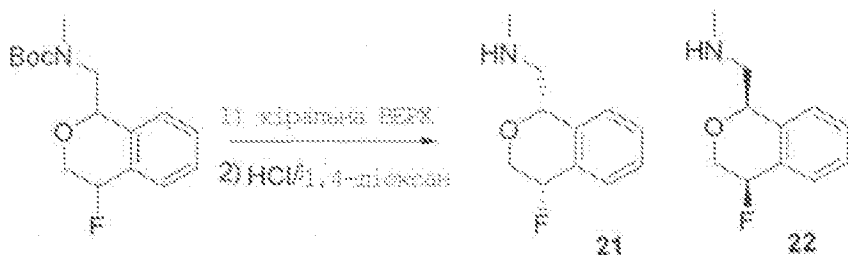


30

Розчин трет-бутил((4-гідроксіізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату (3 г, 10,2 ммоль) в BAST (9 мл) перемішували при 70 °C протягом 3 год. Після завершення, його виливали в льодяну воду, екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи залишок, який очищали/виділяли ВЕРХ, одержуючи трет-бутил ((4-фторізохроман-1-іл) метил) (метил)карбамат (4 г) у вигляді жовтого масла.

35

(e) 1-((1S,4S)-4-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (21) і 1-((1R,4R)-4-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (22)



Трет-бутил((4-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)-карбамат (900 мг, 3,04 ммоль) розділяли хіральною ВЕРХ: {Gilson-281, колонка: AY-H 20×250 мм, 5 мкм (Dacel), рухома фаза: гексан (0,1 % DEA)/етанол (0,1 % DEA)=95/5, швидкість потоку: 50 мл/хв., і тривалість циклу: 15 хв.}, одержуючи трет-бутил(((1S,4S)-4-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат у вигляді жовтого масла (300 мг) і трет-бутил(((1R,4R)-4-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат у вигляді жовтого масла (300 мг).

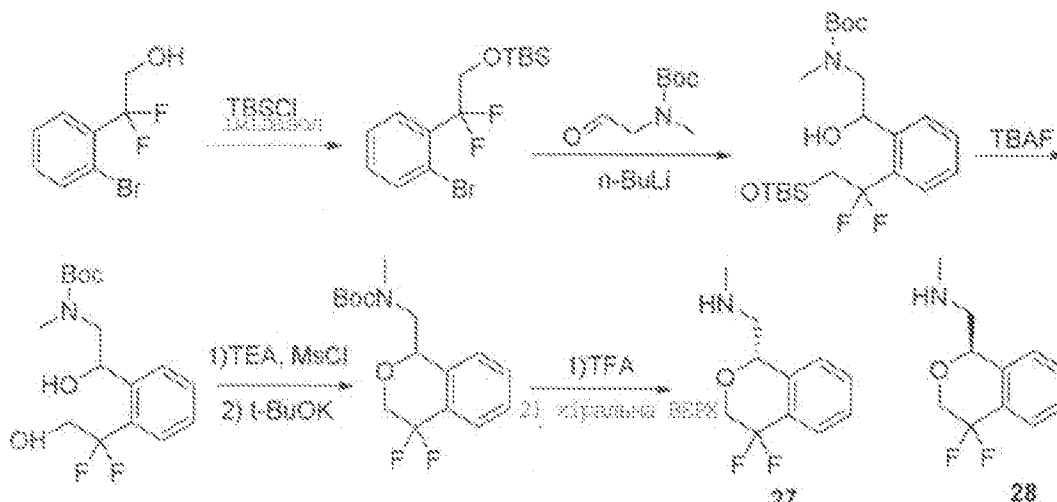
1-((1S,4S)-4-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (21) До розчину трет-бутил(((1S,4S)-4-фторізохроман-1-іл)метил)-(метил) карбамату (300 мг, 1,01 ммоль) в етилацетаті (20 мл) додавали HCl/1,4-діоксан (36,3 мг, 1,01 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Після завершення, суміш концентрували, одержуючи (21) у вигляді жовтого твердого залишку (0,15 г). MS (ESI): $m/z=196$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,56 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,31 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,57-5,45 (м, 1H), 5,22-5,21 (м, 1H), 4,35-4,27 (м, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,50-3,43 (м, 2H), 2,82 (с, 3H).

1-((1R,4R)-4-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (22)

До розчину трет-бутил(((1R,4R)-4-фторізохроман-1-іл)метил)-(метил)карбамату (300 мг, 1,01 ммоль) в етилацетаті (20 мл) додавали HCl/1,4-діоксан (181 мг, 5,05 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 6 год. Після завершення, суміш концентрували, одержуючи (22) у вигляді жовтого твердого залишку (0,16 г). MS (ESI): $m/z=196$ $(M+H)^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,56-7,54 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,31 (д, $J=7$ Гц, 1H), 5,51 (м, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,35-4,27 (м, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,50-3,43 (м, 2H), 2,82 (с, 3H).

Загальний спосіб D

4.1. Одержання (S)-1-(4,4-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (27) $\pm$ (R)-1-(4, 4-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (28)

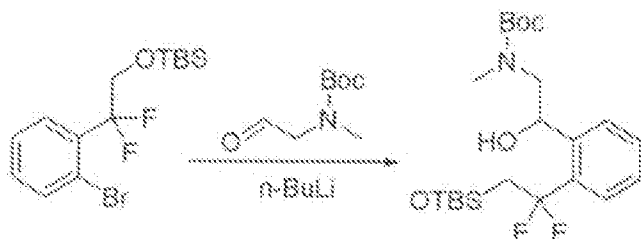


(a) (2-(2-бромфеніл)-2,2-дифторетокси) (трет-бутил)диметилсилан

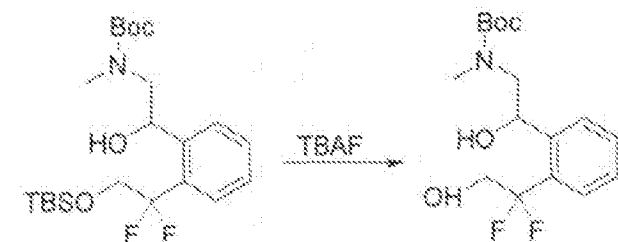


До розчину 2-(2-бромфеніл)-2,2-дифторетанолю (30 г, 126,3 ммоль) у дихлорметані (200 мл) додавали 1Н-імідазол (17,2 г, 252,6 ммоль) і трет-бутилхлордиметилсилан (28,5 г, 189,3 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 12 год. Додавали в реакційну колбу воду (200 мл), і одержану в результаті двофазову систему переносили в ділильну лійку і екстрагували дихлорметаном (2×500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержане в результаті масло очищали колонковою флеш-хроматографією з ізократичним елююванням етилацетату (10 %) і петролейного ефіру (90 %), одержуючи 2-(2-бромфеніл)-2,2-дифторетокси(трет-бутил)-диметилсилан (35 г) у вигляді безбарвного масла.

(b) трет-бутил-2-((2-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-пропіл)-5-фторфеніл)(гідрокси)метил)піролідин-1-карбоксилат

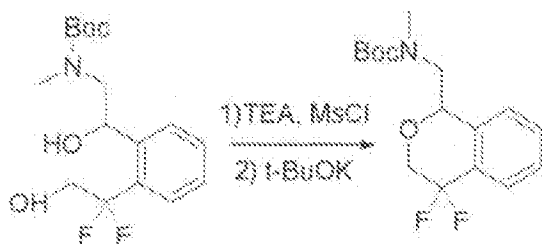


До розчину 2-(2-бромфеніл)-2,2-дифторетокси(трет-бутил) диметилсилану (3,5 г, 9,96 ммоль) в THF (40 мл) додавали н-бутиллітій (14,9 ммоль, 2,5N, 6 мл) при -78 °C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при даній температурі протягом 2 год., потім додавали розчин трет-бутилметил(2-оксоетил)карбамату (2,58 г, 14,9 ммоль) в THF (5 мл). Після додавання, суміш перемішували при даній температурі протягом 1 години, потім нагрівали до кімнатної температури. Суміш гасили водою (100 мл), екстрагували EtOAc (2×60 мл), сушили і концентрували у вакуумі, одержуючи залишок, який очищали хроматографією на силікагелі, елюючи PE/EtOAc=10:1, одержуючи трет-бутил-2-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1,1-дифторетил)феніл)-2-гідроксіетил-(метил)карбамат (900 мг) у вигляді жовтого масла.



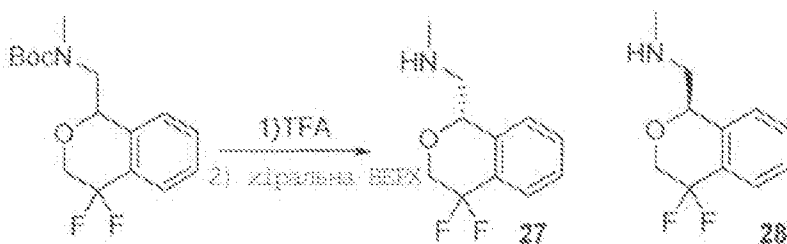
До розчину трет-бутил(2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилілокси)-1,1-дифторетил)феніл)-2-гідроксіетил)-(метил)карбамату (891 мг, 2,0 ммоль) в THF (20 мл) додавали TBAF (1,04 г, 4,00 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після завершення, суміш гасили водою (100 мл), екстрагували EtOAc (2×60 мл), сушили і концентрували у вакуумі, одержуючи трет-бутил-2-(2-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)феніл)-2-гідроксіетил(метил)карбамат (700 мг) у вигляді жовтого масла.

(d) трет-бутил (4, 4-дифторізохроман-1-іл) метил (метил)-карбамат



До розчину трет-бутил(2-(2-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)феніл)-2-гідроксіетил)(метил)карбамату (650 мг, 1,96 ммоль) і TEA (808 мг, 8,0 ммоль) в етилацетаті (30 мл) додавали розчин MsCl (269 мг, 2,35 ммоль) в етилацетаті (10 мл) при 0 °С. Після додавання, суміш перемішували при даній температурі протягом 2 год. Суміш гасили водою (30 мл), екстрагували етилацетатом (2×20 мл), сушили і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в THF (20 мл), і до розчину додавали трет-БуОК (436 мг, 3,90 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при даній температурі протягом 4 год. Суміш гасили водою (100 мл), екстрагували EtOAc (2×50 мл), сушили і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений залишок, який очищали препаративною ТШХ, елюючи PE:EtOAc=5:1, одержуючи трет-бутил(4,4-дифторізохроман-1-іл)метил(метил)карбамат (400 мг) у вигляді масла.

(е) (S)-1-(4,4-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (27) і (R)-1-(4,4-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (28)

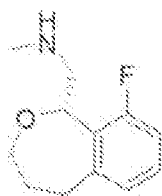


До розчину трет-бутил((4,4-дифторізохроман-1-іл)метил) (метил) карбамату (800 мг, 2,55 ммоль) в DCM (15 мл) додавали TFA (6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Суміш упарювали у вакуумі, видаляючи розчинник, нейтралізували 25 % водн. аміаком, екстрагували DCM (2×30 мл), сушили і концентрували у вакуумі, одержуючи 1-(4,4-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (560 мг) у вигляді жовтого масла і рацемічної суміші. Суміш розділяли на її енантіомери (S)-1-(4,4-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (27, 250 мг масло) і (R)-1-(4,4-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (28, 250 мг масло) препаративною НФХ, застосовуючи прилад: НФХ-80 (ThaR, Waters), колонка: OJ 20×250 мм, 5 мкм (Dacel), температура колонки: 35 °С, і рухома фаза: CO₂/MeOH {0,5 % аміак (7М метаналь)}=85/15. Швидкість потоку становила 80 г/хв., надлишковий тиск становив 100 бар, довжина хвилі детекції становила 240 нм, і тривалість циклу становила 3,6 хв.

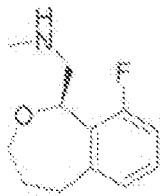
(S)-1-(4,4-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (27): MS (ESI): m/z=214 [M+H]⁺. ¹H-NMP (500 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,94-4,93 (м, 1H), 4,36-4,31 (м, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,14-3,11 (дд, J=3,0, 12,5 Гц, 1H), 3,03-2,99 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,75 (уш. с, 1H).

(R)-1-(4,4-дифторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін (28): MS (ESI): m/z=214 [M+H]⁺. ¹H-NMP вільної основи (500 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,94-4,92 (м, 1H), 4,36-4,30 (м, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,14-3,11 (дд, J=3,0, 12,5 Гц, 1H), 3,03-2,99 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,71 (уш. с, 1H).

4.2. Одержання (S)-1-(9-фтор-1,3,4,5-тетрагідробензо[с]оксепін-1-іл)-N-метилметанаміну (60) і (R)-1-(9-фтор-1,3,4,5-тетрагідробензо[с]оксепін-1-іл)-N-метилметанаміну (61)



60



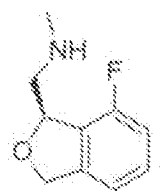
61

(S)-1-(9-фтор-1,3,4,5-тетрагідробензо[с]оксепін-1-іл)-N-метилметанамін (60) і (R)-1-(9-фтор-1,3,4,5-тетрагідробензо[с]оксепін-1-іл)-N-метилметанамін (61) одержували, застосовуючи загальний спосіб D і схему 4, виходячи з 3-(2-бром-3-фторфеніл)пропан-1-олу.

(S)-1-(9-фтор-1,3,4,5-тетрагідробензо[с]оксепін-1-іл)-N-метилметанамін (60): MS (ESI): $m/z=210$ $[M+H]^+$. 1H -NMR (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,33-7,28 (м, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 5,35-5,33 (м, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 3,74-3,67 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 2H), 2,79-2,72 (м, 4H), 2,17-2,11 (м, 1H), 1,83-1,76 (м, 1H).

(R)-1-(9-фтор-1,3,4,5-тетрагідробензо[с]оксепін-1-іл)-N-метилметанамін (61): MS (ESI): $m/z=210$ $[M+H]^+$. 1H -NMR (400 МГц, CD_3OD , HCl-сіль): δ 7,33-7,28 (м, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 5,35-5,33 (м, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 3,74-3,67 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 2H), 2,79-2,74 (м, 4H), 2,17-2,11 (м, 1H), 1,83-1,77 (м, 1H).

4.3. Одержання (R)-1-(7-фтор-1,3-дигідрозобензофуран-1-іл)-N-метилметанаміну (69) і (S)-1-(7-фтор-1,3-дигідрозобензофуран-1-іл)-N-метилметанаміну (68)



69



68

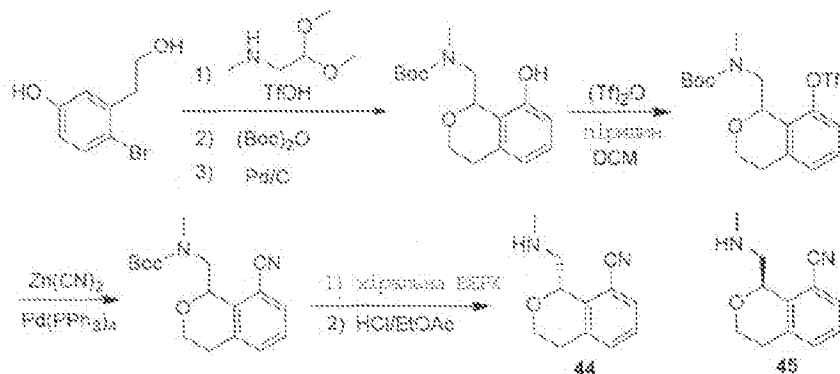
(R)-1-(7-фтор-1,3-дигідрозобензофуран-1-іл)-N-метилметанамін (69) і (S)-1-(7-фтор-1,3-дигідрозобензофуран-1-іл)-N-метилметанамін (68) одержували, застосовуючи загальний спосіб D і схему 5, виходячи з ((2-бром-3-фторбензил)окси)-(трет-бутил)диметилсилану і 2-(бензилокси)ацетальдегіду.

(R)-1-(7-фтор-1,3-дигідрозобензофуран-1-іл)-N-метилметанамін (69): ESI: $m/z=182$ $[M+H]^+$. 1H -NMR (500 МГц, $MeOH-d_4$): δ 7,48-7,44 (м, 1H), 7,19 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 5,69-5,67 (м, 1H), 5,32-5,29 (дд, $J=3$ Гц, 13 Гц, 1H), 5,18 (д, $J=12$ Гц, 1H), 3,59-3,56 (дд, $J=2,5$ Гц, 12,5 Гц, 1H), 3,34-3,3 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

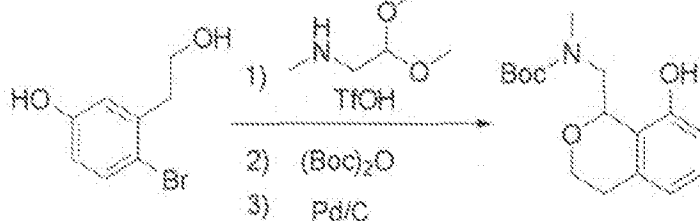
(S)-1-(7-фтор-1,3-дигідрозобензофуран-1-іл)-N-метилметанамін (68): ESI: $m/z=182$ $[M+H]^+$. 1H -NMR (500 МГц, $MeOH-d_4$): δ 7,48-7,44 (м, 1H), 7,19 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=18,0$ Гц, 1H), 5,69-5,67 (м, 1H), 5,32-5,29 (дд, $J=2,5$ Гц, 12,5 Гц, 1H), 5,18 (д, $J=13$ Гц, 1H), 3,59-3,56 (дд, $J=3$ Гц, 13 Гц, 1H), 3,34-3,3 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

Загальний спосіб E

5.1. Одержання (S)-1-((метиламхіно)метил) хзохроман-8-карбонхтрилу (44) і (R)-1-((метиламхіно) метил) хзохроман-8-карбонхтрилу (45)



(a) трет-бутил ((8-гідроксіізохроман-1-іл)метил) (метил)-карбамат



- 5 Трет-бутил((8-гідроксіізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат одержували, застосовуючи загальний спосіб В (стадії а, b, с в експерименті 2.1), виходячи з 4-бром-3-(2-гідроксіетил)фенолу і 2,2-диметокси-N-метилетан-1-аміну.

(b) 1-(((трет-бутоксикарбоніл) (метил)аміно)метил)ізохроман-8-ілтрифторметансульфонат



10

До розчину трет-бутил((8-гідроксіізохроман-1-іл)метил)-(метил) карбамату (1,5 г, 5,11 ммоль) і піридину (4,04 г, 51,1

- 15 ммоль) в DCM (30 мл) додавали ангідрид трифторметансульфоїкислоти (2,87 г, 10,2 ммоль) при 0 °С. Після завершення, додавали льодяну воду (30 мл), припиняючи реакцію, і органічну фазу відокремлювали і промивали розчином HCl (водн. 0,12М, 2×50 мл), сушили і концентрували. Неочищений продукт застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

(c) трет-бутил((8-ціаноізохроман-1-іл)метил) (метил)-карбамат

20

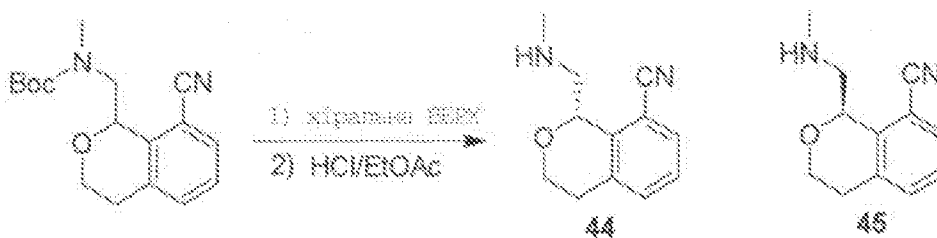


- 25 До розчину 1-(((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)метил)-ізохроман-8-ілтрифторметансульфонату (2,17 г, 5,10 ммоль) в DMSO (30 мл) додавали диціаноцинк (1,19 г, 10,2 ммоль) і паладій-трифенілфосфан (1:4) (588 мг, 509 мкмоль). Реакційну суміш нагрівали до 120 °С і перемішували при даній температурі протягом 16 год. Після завершення, додавали до суміші воду, і потім фільтрували, і твердий залишок промивали EtOAc (50 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували. Одержане в результаті масло очищали колонковою флеш-хроматографією з ізократичним елюванням від петролейного ефіру (100 %) і EtOAc (0 %) до

петролейного ефіру (80 %) і EtOAc (20 %), одержуючи трет -бутил ((8-ціаноізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат у вигляді білого твердого залишку (рацемічна суміш) (1,35 г).

(d) (S)-1-((метиламіно)метил) ізохроман-8-карбонітрил (44) і (R)-1-((метиламіно)метил) ізохроман-8-карбонітрил (45)

5



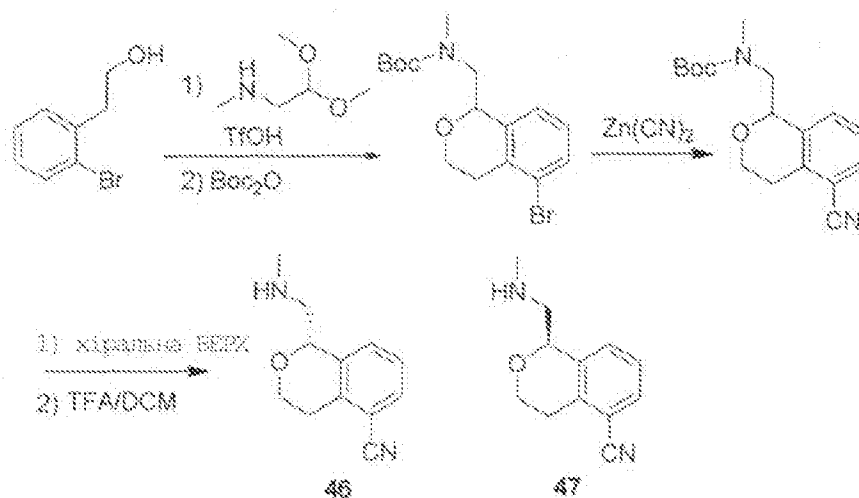
10 Рацемічну суміш (1,35 г) трет-бутил((8-ціаноізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату, одержану вище, розділяли хіральною ВЕРХ {колонка: Cellulose-2 (4,6×250 мм, 5 мкм); рухома фаза: н-гексан (0,1 % DEA)/етанол (0,1 % DEA)=90:10}, одержуючи (S)-трет-бутил((8-ціаноізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат і (R)-трет-бутил((8-ціаноізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат.

15 До розчину (S)-трет-бутил((8-ціаноізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату (0,45 г, 1,48 ммоль) в EtOAc (20 мл) додавали 3М HCl/EtOAc (3М, 6 мл). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Після завершення, розчинник видаляли, і залишок промивали EtOAc, фільтрували і сушили. (S)-1-((метиламіно)метил)ізохроман-8-карбонітрил (44) одержували у вигляді білого твердого залишку (HCl-сіль, 281,04 мг). MS (ESI): m/z=203 [M+H]⁺. ¹H-NMP (400 МГц, CD₃OD): δ 7,70 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,7 Гц, 1H), 5,41-5,38 (дд, J₁=9, 6, J₂=3,2 Гц, 1H), 4,21-4,19 (м, 1H), 3,94-3,91 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 2H), 2,98-2,95 (м, 2H), 2,84 (с, 3H).

20 До розчину (R)-трет-бутил((8-ціаноізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату (0,45 г, 1,48 ммоль) в EtOAc (20 мл) додавали 3М HCl/EtOAc (3М, 6 мл). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Після завершення, розчинник видаляли, і залишок промивали EtOAc, фільтрували і сушили. (R)-1-((метиламіно)метил)ізохроман-8-карбонітрил (45) одержували у вигляді білого твердого залишку (HCl-сіль, 270,33 мг). MS (ESI): m/z=203 [M+H]⁺. ¹H-NMP (400 МГц, CD₃OD): δ 7,70-7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,60-7,58 (д, J=7, 8 Гц, 1H), 7,51-7,47 (т, J=7,7 Гц, 1H), 5,41-5,38 (дд, J₁=9, 8, J₂=2,9 Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,63-3,50 (м, 2H), 2,99-2,95 (м, 2H), 2,84 (с, 3H).

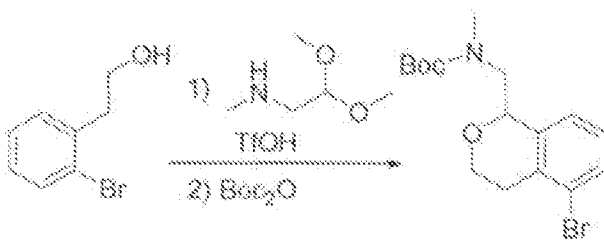
30 Загальний спосіб F

6.1. Одержання (S)-1-((метиламіно) метил) ізохроман-5-карбонітрилу (46) і (R)-1-((метиламіно)метил) ізохроман-5-карбонітрилу (47)

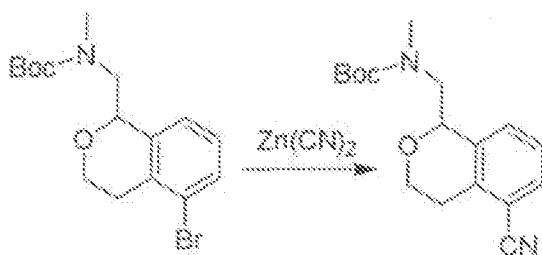


35

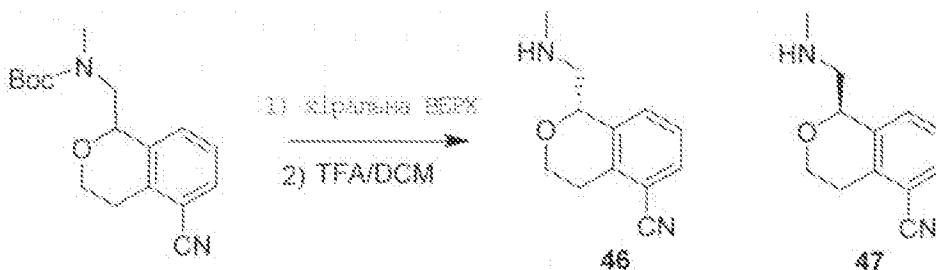
(a) трет-бутил ((5-бромізохроман-1-іл)метил) (метил) карбам ат



- Трет-бутил((5-бромізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат одержували, застосовуючи загальний спосіб В (стадії а, в в експерименті 2.1), виходячи з 2-(2-бромфеніл)етан-1-олу і 2,2-диме токси-N-метилетан-1-аміну.
- (b) трет-бутил ((5-ціаноізохроман-1-іл)метил) (метил)-карбамат



- До розчину трет-бутил((5-бромізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату (2,0 г, 5,61 ммоль) в DMSO (20 мл) додавали диціаноцинк (1,31 г, 11,2 ммоль) і паладій-трифенілфосфан (1:4) (648 мг, 561 мкмоль). Реакційну суміш нагрівали до 120 °С і перемішували при даній температурі протягом 16 год. Після завершення, додавали до суміші воду, і потім фільтрували, і твердий залишок промивали EtOAc (50 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували. Одержане в результаті масло очищали колонковою флеш-хроматографією з ізократичним елюванням від петролейного ефіру (100 %)/EtOAc (0 %) до петролейного ефіру (80 %)/EtOAc (20 %), одержуючи трет-бутил((5-ціаноізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат у вигляді безбарвного масла (рацемічна суміш, 1,5 г).
- (с) (S)-трет-бутил ((5-ціаноізохроман-1-іл)метил) (метил)-карбамат (46) і (R)-трет-бутил((5-ціаноізохроман-1-іл)метил)- (метил) карбамат (47)

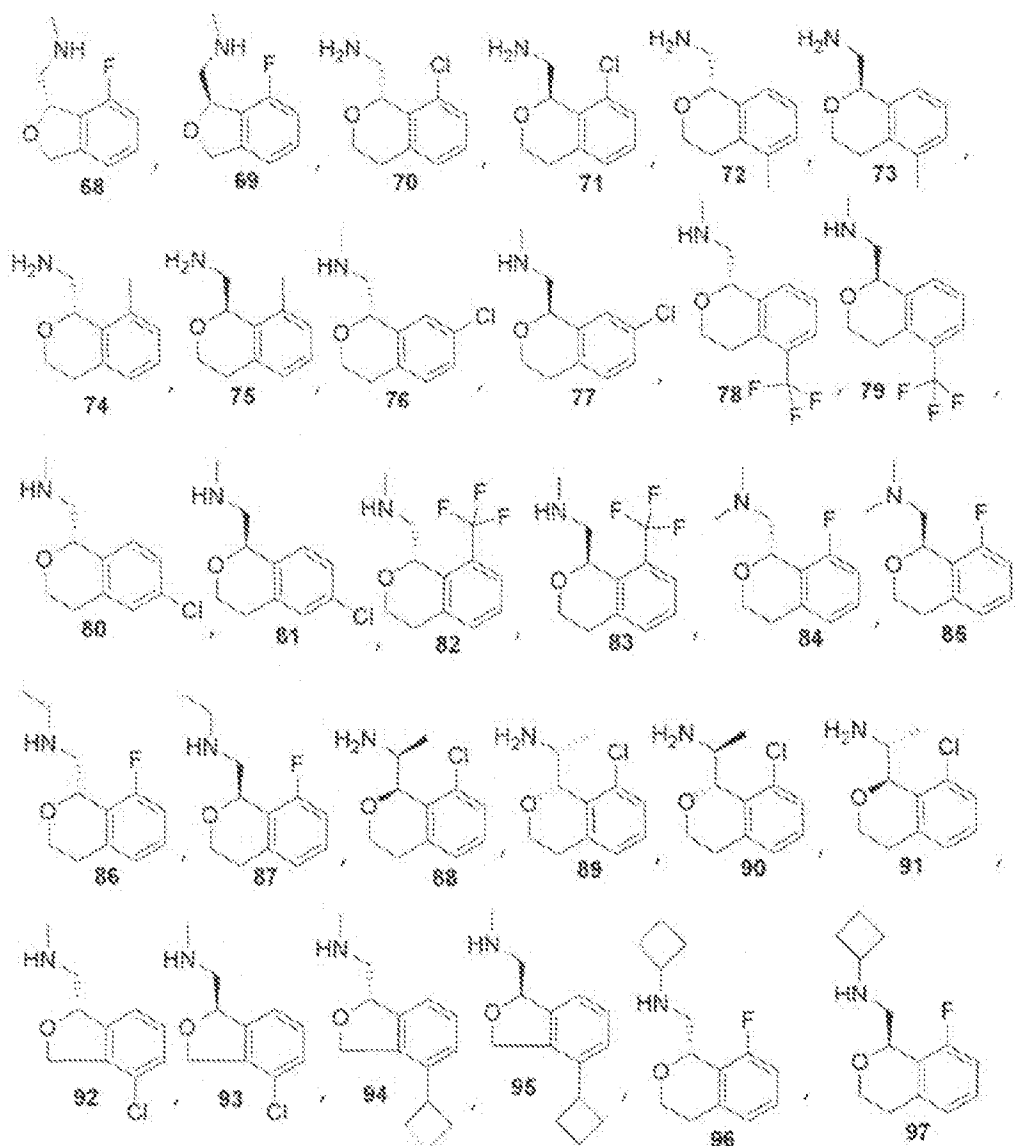


- Трет-бутил((5-ціаноізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат (рацемічна суміш, 1,5 г), одержаний вище, розділяли на його енантіомери (S)-трет-бутил((5-ціаноізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат і (R)-трет-бутил((5-ціаноізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат хіральною ВЕРХ {препаративна-НФХ; співрозчинники: н-гексан (0,1 % DEA)/EtOH (0,1 % DEA)=90:10; колонка: АУ-Н (250×4,6 мм, 5 мкм); температура колонки: 40 °С; швидкість потоку: 10 мл/хв.; довжина хвилі детекції: 240 нм; тривалість циклу: 6,7 хв. }.
- До (S)-трет-бутил(5-ціаноізохроман-1-іл)метил(метил)карбамату (550 мг) в DCM (2 мл) додавали TFA (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. До залишку додавали EtOAc (3 мл) і HCl в EtOAc (3М, 0,99 мл, 2,96 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Суміш концентрували у вакуумі, і залишок промивали EtOAc (10 мл), одержуючи (S)-1-((метиламіно)метил)ізохроман-5-карбонітрил (46) (305 мг HCl-сіль) у вигляді білого твердого залишку. MS (ESI): m/z=203 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, HCl-сіль): δ 7,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,59~7,56 (м, 1H), 7,49~7,44 (м, 1H), 5,16-5,15 (м, 1H), 4,34~4,28 (м, 1H), 3,96~3,90 (м, 1H), 3,67~3,65 (м, 1H), 3,40~3,37 (м, 1H), 3,18~3,10 (м, 1H), 3,02~2,98 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

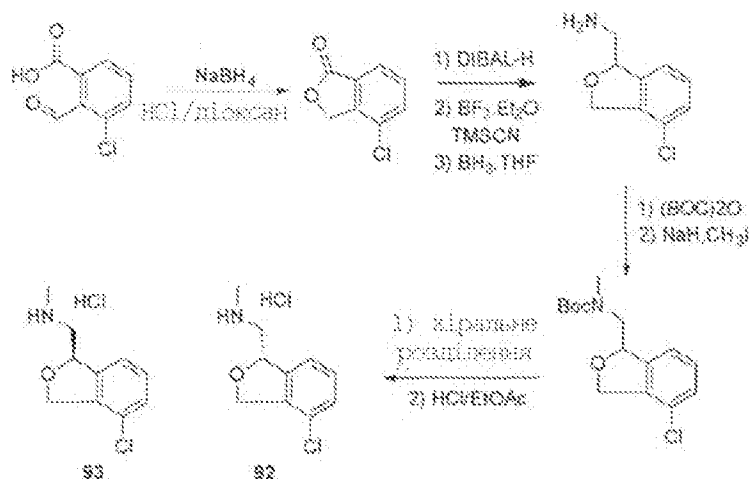
До (R)-трет-бутил(5-ціаноізохроман-1-іл)метил(метил)-карбамату (650 мг) в DCM (2,75 мл) додавали TFA (1,25 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. До залишку додавали EtOAc (3 мл) і HCl в EtOAc (3M, 1,31 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. і концентрували у вакуумі. Залишок промивали EtOAc (10 мл), одержуючи (R)-1-((метиламіно)метил)-ізохроман-5-карбонітрил (47) (401 мг HCl-сіль) у вигляді білого твердого залишку. MS (ESI): m/z=203 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,59~7,56 (м, 1H), 7,48~7,44 (м, 1H), 5,16-5,14 (м, 1H), 4,34~4,28 (м, 1H), 3,96~3,90 (м, 1H), 3,69-3,66 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 3,02~2,98 (м, 1H), 2,80 (с, 3H).

Інші сполуки, які одержували способами, описаними вище, включають наступні необмежувальні приклади:

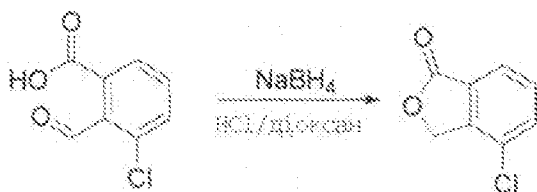


Загальний спосіб G

7.1. Одержання (R)-1-(4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)-N-метилметанамину (93) і (S)-1-(4-хлор-і, 3-дигідр0ізобензофуран-1-іл)-N-метилметанаміну (92)

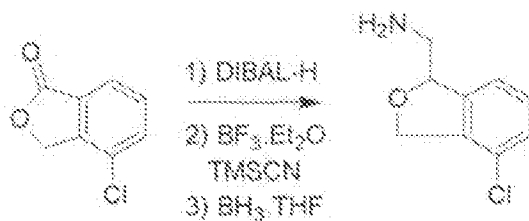


(a) 4-хлорізобензофуран-1(3H)-он



- 5 До розчину 3-хлор-2-формілбензойної кислоти (24 г, 91,0 ммоль) у метанолі (250 мл) додавали NaBH_4 (5,14 г, 136 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Суміш концентрували досуха, одержуючи 3-хлор-2-(гідроксиметил)бензойну кислоту у вигляді жовтого масла. До масла в THF (80 мл) додавали хлороводень у діоксані (6N, 20 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год., і потім екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією ($\text{PE/EtOAc}=5/1$), одержуючи 4-хлорізобензофуран-1(3H)-он (12 г) у вигляді жовтого твердого залишку. MS (ESI): $m/z=169$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(b) (4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)метан амін



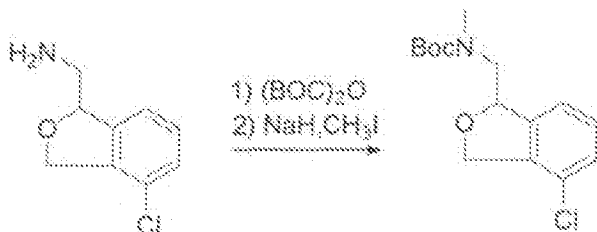
До розчину 4-хлорізобензофуран-1(3H)-ону (7 г, 41,5 ммоль) в DCM (120 мл), охолодженого до -78°C , додавали діізобутиллаюмогідрид (7,66 г, 53,9 ммоль). Суміш перемішували при -78°C протягом 3 год. і додавали воду (2,2 мл). Суміш нагрівали до 0°C і додавали 15 % NaOH (2,2 мл), і потім H_2O (5,4 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і фільтрували. Фільтрат сушили над сульфатом натрію і концентрували, одержуючи 4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-ол (5,00 г) у вигляді жовтого масла.

До розчину 4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-олу (5 г, 29,3 ммоль) в DCM (80 мл) додавали $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (12,4 г, 87,9 ммоль) і триметилсиланкарбонітрил (14,4 г, 146 ммоль) при -20°C . Реакцію перемішували при даній температурі протягом 1 години і додавали NaOH (60 мл, водн. ім). Одержану в результаті двофазову систему переносили в ділільну лійку. Водний шар екстрагували DCM (2×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи 4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-карбонітрил (5,00 г) у вигляді жовтого масла.

До розчину 4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-карбонітрилу (5 г, 27,8 ммоль) в THF (40 мл) додавали $\text{BH}_3 \cdot \text{THT}$ (7,08 г, 83,4 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Суміш концентрували досуха, одержуючи 4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-амін (12 г) у вигляді жовтого твердого залишку. MS (ESI): $m/z=169$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

середовища протягом 3 год. Повільно додавали воду (50 мл), припиняючи реакцію. Одержану в результаті суміш екстрагували ЕА (3×30 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і фільтрат концентрували, одержуючи (4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)метанамін (4,00 г) у вигляді жовтого масла. MS (ESI): $m/z=184$ $[M+H]^+$.

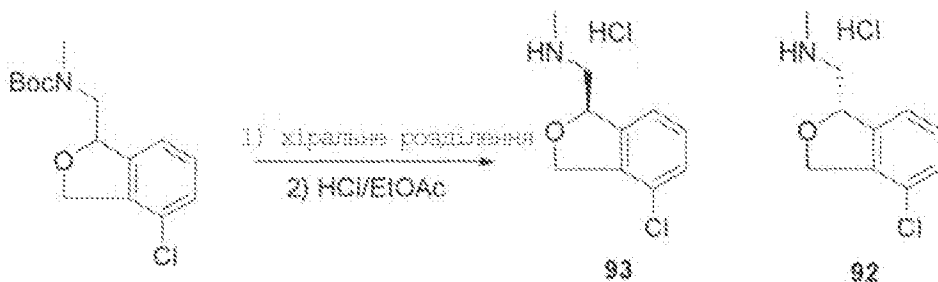
5 (с) трет-бутил ((4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)метил) (метил)карбамат



10 До розчину (4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл) метанаміну (8 г, 43,5 ммоль) в DCM (100 мл) додавали триетиламін (13,1 г, 130 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (14,2 г, 65,2 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Потім, суміш концентрували, і залишок очищали флеш-хроматографією (PE/EtOAc=10/1), одержуючи трет-бутил((4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)метил)карбамат (10,0 г) у вигляді білого твердого залишку. MS (ESI): $m/z=184$ $[M-100+H]^+$.

15 До розчину трет-бутил((4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)метил)карбамату (900 мг, 3,17 ммоль) в DMF (30 мл) додавали гідрид натрію (152 мг, 6,34 ммоль) і йодметан (899 мг, 6,34 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Додавали в реакційну колбу воду (100 мл), і одержану в результаті двофазову систему переносили в ділильну лійку. Шари розділяли, і органічну фазу промивали EtOAc (2×50 мл) і водою (2×60 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержане в результаті масло очищали колонковою флеш-хроматографією з ізократичним елююванням EtOAc (10 %) і петролейним ефіром (90 %), одержуючи трет-бутил((4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)метил)(метил)карбамат (900 мг) у вигляді безбарвного масла.

25 (d) (R)-1- (4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)-N-метилметанамін (93) і (S)-1-(4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)-N-метилметанамін (92)



30 Трет-бутил((4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)метил) (метил)карбамат (рацемічна суміш, 900 мг), одержаний вище, розділяли на його енантіомери хіральною ВЕРХ {розчинник: MeOH (0,2 % аміак); EnantioPak AD 4,6×100 мм, 5 мкм}, одержуючи (JR)-трет-бутил((4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)метил)-(метил)карбамат (500 мг, 100 % ee) у вигляді безбарвного масла і (S)-трет-бутил((4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)метил)-(метил)карбамат (480 мг, 98 % ee) у вигляді безбарвного масла.

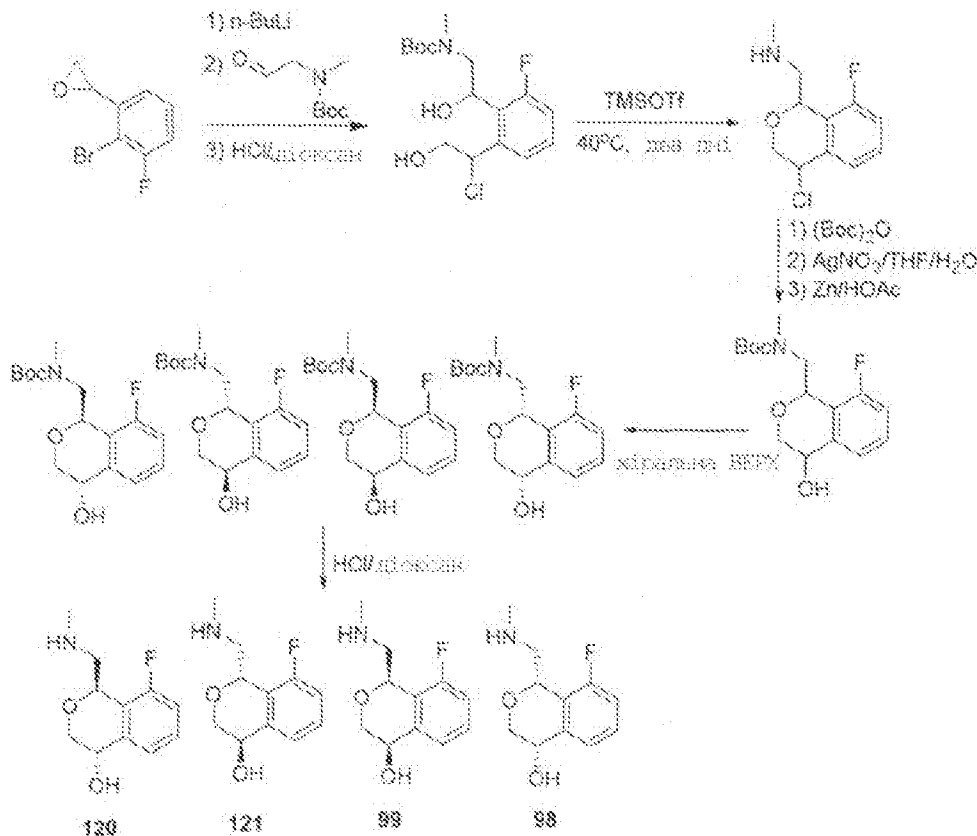
35 До розчину (R) -трет-бутил((4-хлор-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)метил)(метил)карбамату (500 мг, 1,67 ммоль) в HCl/EtOAc (10 мл) додавали HCl/EtOAc (10 мл, 3N). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 24 год. Суміш упарювали у вакуумі, одержуючи неочищений продукт у вигляді білого твердого залишку, який промивали EtOAc, одержуючи гідрохлоридну сіль сполуки 93 у вигляді білого твердого залишку (250 мг, 100 % ee). MS (ESI): $m/z=198$ $(M+1)$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,41-7,39 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 1H), 5,62-5,60 (м, 1H), 5,30-5,26 (м, 1H) 5,19-5,15 (м, 1H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,79 (с, 3H).

Розчин (S)-трет-бутил((4-хлор-1,3-

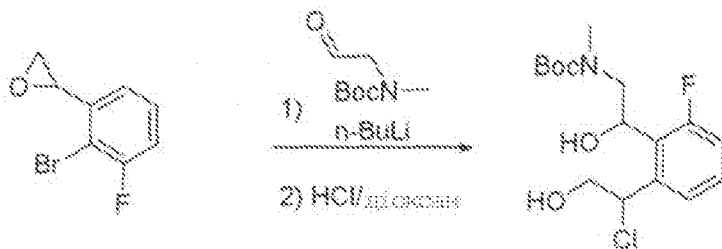
дигідроізобензофуран-1-іл)метил)(метил)карбамату (480 мг, 1,61 ммоль) в HCl/EtOAc (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення, суміш упарювали у вакуумі, одержуючи неочищений продукт, який промивали EtOAc, одержуючи сполуку 92 у вигляді гідрохлоридної солі у вигляді білого порошку (240 мг, 99 % ee). MS (ESI): $m/z=198$ (M+1). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,41-7,40 (м, 2H), 7,34-7,33 (м, 1H), 5,62-5,60 (м, 1H), 5,29-5,25 (м, 1H) 5,18-5,15 (м, 1H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,79 (с, 3H).

Загальний спосіб Н

8.1. Одержання (1R,4R)-8-фтор-1-((метиламхно)метил)-ізохроман-4-олу (99) і (1S,4S)-8-фтор-1-((метиламіно) метил)-ізохроман-4-олу (98)



(а) трет-бутил-2-(2-фтор-6-(оксиран-2-іл) феніл)-2-гідроксіетил (метил) карбамат



До розчину 2-(2-бром-3-фторфеніл)оксирану (11,7 г, 53,9 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) додавали н-бутиллітій (2,5М) (24 мл, 59,2 ммоль) при -78°C . Після перемішування при -78°C протягом 1 години, додавали трет-бутилметил(2-оксоетил) карбамат (13,9 г, 80,8 ммоль) в THF (5 мл). Після перемішування суміші при даній температурі протягом 2 год., додавали HCl у діоксані (4М, 40 мл), і одержану в результаті суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Суміш фільтрували, і фільтрат промивали водою (2×50 мл), сушили і концентрували. Одержане в результаті масло очищали колонковою флеш-хроматографією з ізократичним елююванням від петролейного ефіру (100 %) і EtOAc (0 %) до петролейного ефіру

(100 %) і EtOAc (45 %), одержуючи трет-бутил(2-(2-(1-хлор-2-гідроксіетил)-6-фторфеніл)-2-гідроксіетил)(метил)карбамат (8,60 г) у вигляді жовтого масла. MS (ESI): $m/z=248$ $[M+H]^+$.

(b) трет-бутил-1-(4-хлор-8-фторізохроман-1-іл)-N-метилмета намін



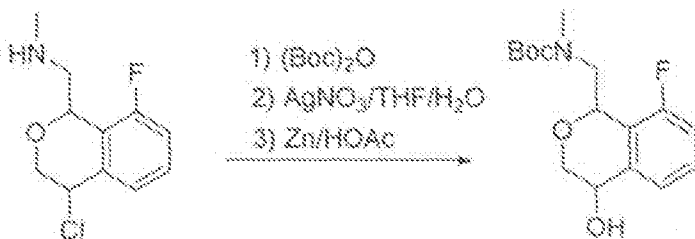
5

До розчину трет-бутил(2-(2-(1-хлор-2-гідроксіетил)-6-фторфеніл)-2-гідроксіетил)(метил)карбамату (0,23 г) в DCM (2 мл) додавали триметилсилілтрифторметансульфонат (14,6 г, 66,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 40 °C і перемішували при даній температурі протягом 2 днів. Після завершення, додавали льодяну воду, припиняючи реакцію, і додавали розчин NaOH (20 % водний), доводячи pH до 10-11. Одержану в результаті суміш застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS (ESI): $m/z=230$ $[M+H]^+$.

10

(c) трет-бутил(8-фтор-4-гідроксізохроман-1-іл)метил-(метил) карбамат

15



До розчину 1-(4-хлор-8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну (0,143 г) у воді (10 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (202 мг). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Після завершення, суміш екстрагували DCM (2×50 мл), сушили і концентрували. Неочищений залишок очищали препаративною ТШХ (PE:EtOAc=20:1), одержуючи трет-бутил((4-хлор-8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат (130 мг). ESI: $m/z=230$ $[M-100+H]^+$.

20

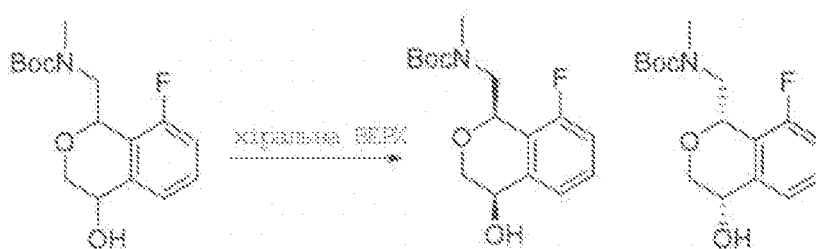
До розчину трет-бутил((4-хлор-8-фторізохроман-1-іл)метил) (метил) карбамату (130 мг) в THF/воді (1:1) (30 мл) додавали (нітроокси)срібло (334 мг, 1,97 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв. і потім при 60 °C протягом 6 год. Після завершення, додавали в реакційну колбу воду (100 мл), і одержану в результаті двофазову систему переносили в ділительну лійку. Шари розділяли, і органічну фазу промивали EtOAc (2×50 мл) і водою (2×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищене масло розчиняли в HOAc (5 мл) і додавали порошок Zn. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. і додавали в реакційну колбу воду (100 мл). Одержану в результаті двофазову систему переносили в ділительну лійку. Шари розділяли і органічну фазу промивали EtOAc (2×100 мл) і водою (2×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло, яке очищали препаративною ВЕРХ, одержуючи трет-бутил(8-фтор-4-гідроксізохроман-1-іл)метил-(метил)карбамат (3,6 г).

25

30

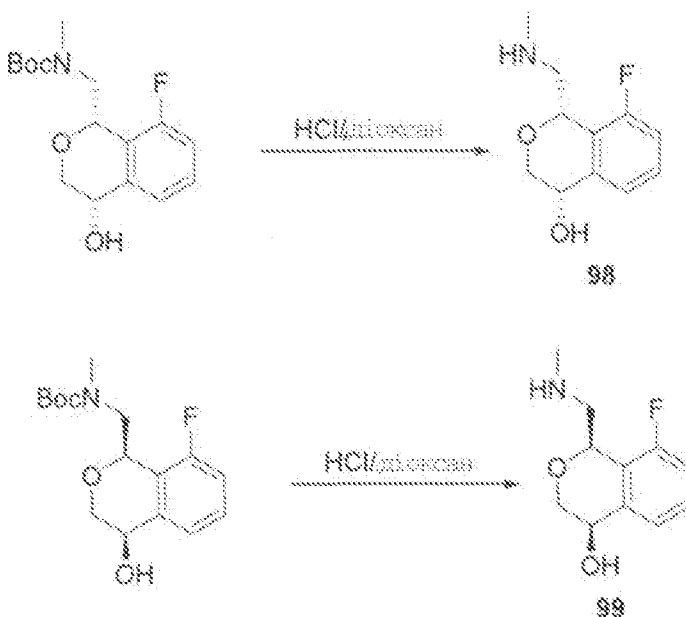
35

(d) (1R,4R)-трет-бутил(8-фтор-4-гідроксізохроман-1-іл)метил (метил) карбамат і (1S,4S)-трет-бутил (8-фтор-4-гідроксізохроман-1-іл)метил (метил) карбамат



[302] Одержаний у результаті трет-бутил(8-фтор-4-гідроксіізохроман-1-іл)метил(метил)карбамат (3,6 г) очищали хіральною BEPX {MeOH (0,2 % аміак); AD-H (4,6×100 мм, 5 мкм)}, одержуючи два енантіомери: (1R,4R)-трет-бутил(8-фтор-4-гідроксіізохроман-1-іл)метил(метил)карбамат (1,53 г, 100 % ee) і (1S,4S)-трет-бутил(8-фтор-4-гідроксіізохроман-1-іл)метил(метил)-карбамат (1,69 г, 97 % ee) у вигляді безбарвного масла.

(е) (1R,4R)-8-фтор-1-((метиламіно)метил)ізохроман-4-ол (99) і (1S,4S)-8-фтор-1-((метиламіно)метил)ізохроман-4-ол (98)

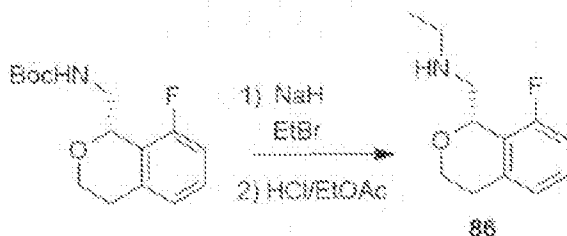
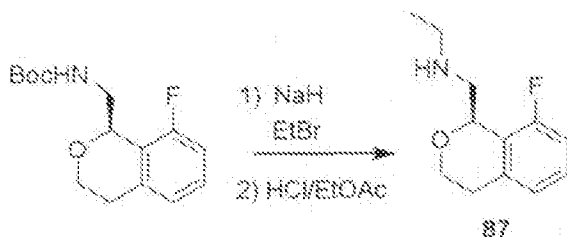


До розчину (1S,4S)-трет-бутил(8-фтор-4-гідроксіізохроман-1-іл)метил(метил)карбамату (1,69 г, 5,42 ммоль) в DCM (25 мл) додавали HCl у діоксані (4М, 15 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Розчинник видаляли, і залишок розчиняли у воді (50 мл), суміш екстрагували EtOAc (2×50 мл). Водну фазу ліофілізували, одержуючи (1S,4S)-8-фтор-1-((метиламіно)метил)ізохроман-4-ол (98) у вигляді білого твердого залишку (1,12 г, чистота: 100 %, вихід: 92,5 %, 98 % ee). ESI: m/z=212 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,52 (уш. с, 1H), 8,83 (уш. с, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 1H), 5,34-5,31 (м, 1H), 4,54 (т, J=4,4 Гц, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 2H), 2,59 (т, J=4,8 Гц, 3H).

До розчину (1R,4R)-трет-бутил(8-фтор-4-гідроксіізохроман-1-іл)метил(метил)карбамату (1,53 г, 4,91 ммоль) в DCM (25 мл) додавали HCl/діоксан (4М, 15 мл). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Розчинник видаляли, і залишок розчиняли у воді (50 мл), і суміш екстрагували EtOAc (2×50 мл). Водну фазу ліофілізували, одержуючи (1R,4R)-8-фтор-1-((метиламіно)метил)ізохроман-4-ол (99) у вигляді білого твердого залишку (1,16 г, чистота: 100 %, вихід: 95,8 %, 99 % ee). ESI: m/z=212 [M+H]⁺. ¹H-NMP (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,52 (уш. с, 1H), 8,83 (уш. с, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 1H), 5,34-5,31 (м, 1H), 4,54 (т, J=4,4 Гц, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 2H), 2,59 (т, J=4,8 Гц, 3H).

Загальний спосіб I

9.1. Одержання (R)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)етанаміну (87) і (S)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)етанаміну (86)



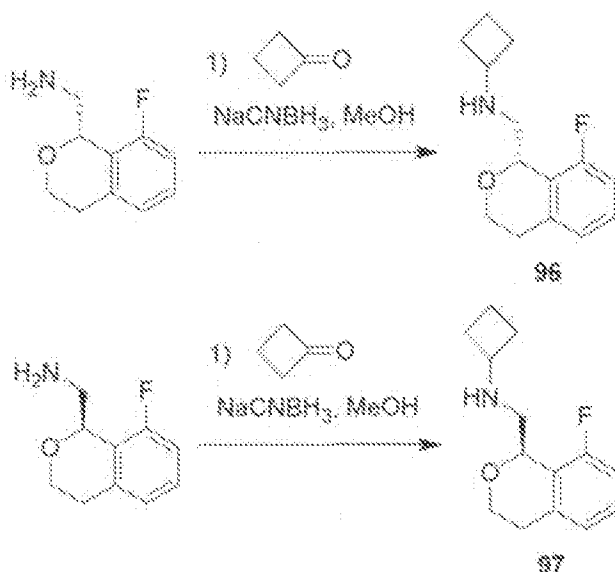
(a) (R)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)етанамін (87) До розчину (R)-трет-бутил((8-фторізохроман-1-іл)метил)-карбамату (0,5 г, 1,77 ммоль) в DMF (10 мл) додавали NaH (60 %) (212 мг, 5,31 ммоль). Після перемішування протягом 1 год. додавали брометан (385 мг, 3,54 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Після завершення, додавали EtOAc (50 мл), і потім суміш промивали соляним розчином (5×100 мл), сушили і концентрували. Одержане в результаті масло очищали колонковою флеш-хроматографією з градієнтним елююванням від петролейного ефіру (100 %) до петролейного ефіру (92 %)/EtOAc (8 %), одержуючи безбарвне масло, яке розчиняли в EtOAc (20 мл). До розчину додавали HCl в EtOAc (3М, 6 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год., і розчинник видаляли. Залишок розчиняли в EtOAc (50 мл), і потім фільтрували і сушили. Збирали (R)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)етанамін (326 мг, вихід: 82,9 %) у вигляді білого твердого залишку. (ESI): $m/z=210$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,35-7,29 (дд, $J=8,0, 14,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 5,29 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,21-4,15 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,58-3,54 (дд, $J=2,0, 13,2$ Гц, 1H), 3,41-3,36 (дд, $J=10,0, 12,8$ Гц, 1H), 3,21-3,16 (м, 2H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 1H), 1,39 (м, 3H).

(b) (S)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)етанамін (86)

(S)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)етанамін (86) одержували аналогічно (R)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)етанаміну (87), виходячи з (S)-трет-бутил((8-фторізохроман-1-іл)метил)карбамату. (ESI): $m/z=210$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,35-7,29 (дд, $J=8,0, 14,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 5,29 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,21-4,15 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,58-3,54 (дд, $J=2,0, 13,2$ Гц, 1H), 3,41-3,36 (дд, $J=10,0, 12,8$ Гц, 1H), 3,21-3,16 (м, 2H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 1H), 1,39 (м, 3H).

Загальний спосіб J

10.1. Одержання (S)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)-циклобутанаміну (96) і (S)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)-етанаміну (97)



(a) (S)-N-((8-фторізохроман-1-іл) метил) циклобутанамін (96)

До розчину (5) - (8-фторізохроман-1-іл)метанаміну (0,8 г, 4,41 ммоль) і циклобутанону (4 01
 5 мг, 5,7 3 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (554 мг, 8,82 ммоль). Реакцію
 перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Після завершення,
 розчинник видаляли, і залишок очищали препаративною ВЕРХ (0,01 % водн. TFA), одержуючи
 (S)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)циклобутанамін у вигляді жовтого масла (202 мг). (ESI):
 m/z=236 [M+H]⁺.

До розчину (S)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)-циклобутанаміну (0,202 г) в EtOAc (10 мл)
 10 додавали HCl в EtOAc (3M, 0,4 мл) при 0 °C. Реакцію перемішували при температурі
 навколишнього середовища протягом 10 хв. Розчинник видаляли, і залишок промивали EtOAc і
 PE, фільтрували і сушили, одержуючи гідрохлоридну сіль (S)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)-
 циклобутанаміну (154 мг) у вигляді білого твердого залишку.

(ESI): m/z=236 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7,35-7,29 (м, 1H), 7,10 (д, J=7,6 Гц,
 1H), 7,04-6,99 (дд, J=8,8, 10,4 Гц, 1H), 5,25-5,22 (м, 1H), 4,20-4,14 (м, 1H), 3,91-3,82 (м, 2H), 3,44-
 3,40 (м, 1H), 3,31-3,25 (дд, J=10,0, 13,2 Гц, 1H), 3,00-2,93 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,42-2,21 (м,
 4H), 1,99-1,90 (м, 2H).

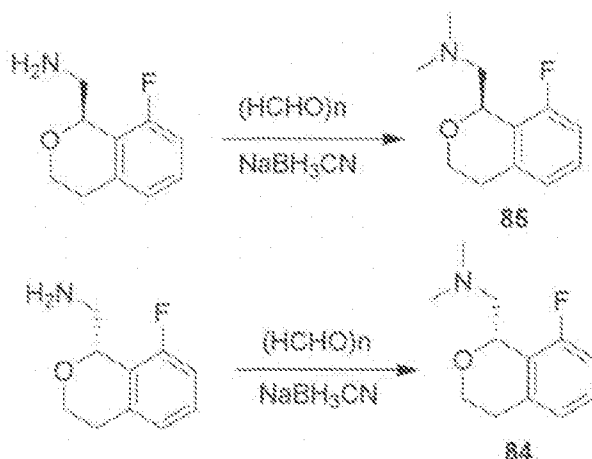
(b) (R)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил) циклобутанамін (97)

(R)-N-((8-фторізохроман-1-іл)метил)циклобутанамін одержували аналогічно (S)-N-((8-
 20 фторізохроман-1-іл)метил)циклобутанаміну, виходячи з (R)-N-((8-фторізохроман-1-
 іл)метил)циклобутанаміну. (ESI): m/z=236 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 7,35-7,29 (м, 1H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-6,99 (дд, J=8,8,
 10,4 Гц, 1H), 5,25-5,22 (м, 1H), 4,20-4,14 (м, 1H), 3,91-3,82 (м, 2H), 3,44-3,40 (м, 1H), 3,31-3,25
 25 (дд, J=10,0, 13,2 Гц, 1H), 3,00-2,93 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,42-2,21 (м, 4H), 1,99-1,90 (м, 2H).

Загальний спосіб К

11.1. Одержання (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N,N-диметилметанаміну (85) і (S)-1-(8-
 фторізохроман-1-іл)-N,N-диметилметанаміну (84)



(а) (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N,N-диметилметанамін (85)

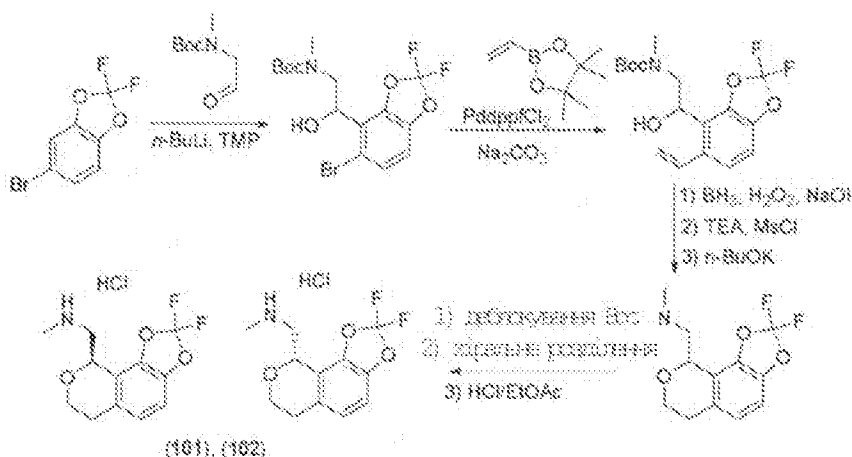
До розчину (R)-(8-фторізохроман-1-іл)метанаміну (0,8 г, 4,41 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали параформальдегід (396 мг, 13,2 ммоль) і ціаноборгідрид натрію (554 мг, 8,82 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Після завершення, розчинник видаляли, і залишок очищали препаративною ВЕРХ (0,01 % водн. ТФА), одержуючи (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N,N-диметилметанамін у вигляді жовтого масла (402 мг), яке розчиняли в EtOAc (15 мл). До розчину додавали HCl в EtOAc (3M, 1 мл), і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв. Розчинник видаляли, і залишок промивали EtOAc, фільтрували і сушили, одержуючи гідрохлоридну сіль (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N,N-диметилметанаміну у вигляді білого твердого залишку. (ESI): $m/z=210$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,35-7,30 (дд, $J=8,0, 14,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,44 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,98 (м, 4H), 2,90-2,84 (м, 1H).

(b) (S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N,N-диметилметанамін (84)

(S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N,N-диметилметанамін (84) одержували аналогічно (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N,N-диметилметанаміну (85), виходячи з (S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N,N-диметилметанаміну. (ESI): $m/z=210$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,35-7,30 (дд, $J=8,0, 14,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,44 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,98 (м, 4H), 2,90-2,84 (м, 1H).

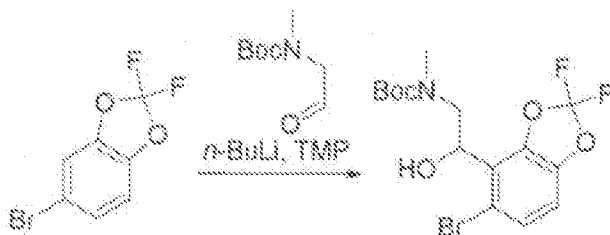
Загальний спосіб L

12.1. Одержання (R)-1-(2,2-дифтор-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол-4-іл)-N-метилметанаміну (101) і (S)-1-(2,2-дифтор-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол-4-іл)-N-метилметанаміну (102), невідомий порядок



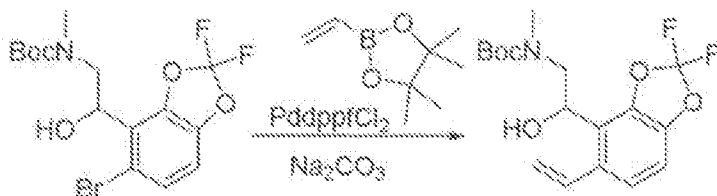
(а) трет-бутил(2-(5-бром-2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил) (метил)карбам

30 ат



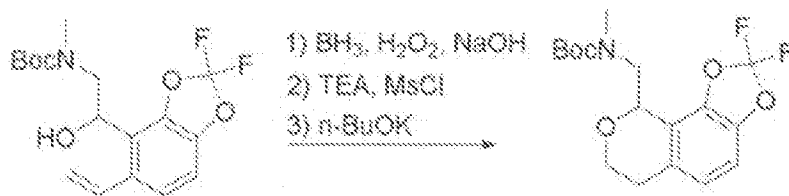
До розчину 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (TMP) (2,90 г, 20,6 ммоль) в THF (30 мл) додавали н-бутиллітій (1,31 г, 20,6 ммоль) при -78 °С. Потім, дану суміш додавали до розчину 5-бром-2,2-дифторбензо [d] [1,3] діоксолу (4,9 г, 20,6 ммоль) в THF (30 мл), з наступним додаванням трет-бутил(2-оксоетил)карбамату (3,27 г, 20,6 ммоль). Реакцію перемішували при -78 °С до завершення реакції (~3 год). Додавали насичений водний NH₄Cl, і одержану в результаті двофазову систему промивали насиченим водним NaCl, потім сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержане в результаті масло очищали колонковою флеш-хроматографією (гексан/EtOAc=90/10-60/40), одержуючи трет-бутил(2-(5-бром-2, 2-дифторбензо[d] [1,3]діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил)(метил)карбамат (4,46 г, 10,8 ммоль) у вигляді безбарвного масла.

(b) трет-бутил(2-(2,2-дифтор-5-вінілбензо[d][1,3]-діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил)(метил)карбамат



До розчину трет-бутил(2-(5-бром-2,2-дифторбензо-[d][1,3]діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил)(метил)карбамату (4,8 г, 11,7 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) і воді (2 мл) додавали Na₂CO₃ (3,72 г, 35,1 ммоль) і 3,3,4,4-тетраметил-1-вінілборолан (5,26 г, 35,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С і перемішували до завершення реакції (-16 год). Додавали EtOAc, і одержану в результаті суміш промивали насиченим водним NaCl. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення колонковою флеш-хроматографією (гексан/EtOAc=95/5-70/30) давало трет-бутил(2-(2,2-дифтор-5-вінілбензо[d] [1,3]діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил)(метил)карбамат (3,04 г, 8,50 ммоль) у вигляді жовтого твердого залишку.

(c) трет-бутил((2,2-дифтор-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил)(метил)карбамат



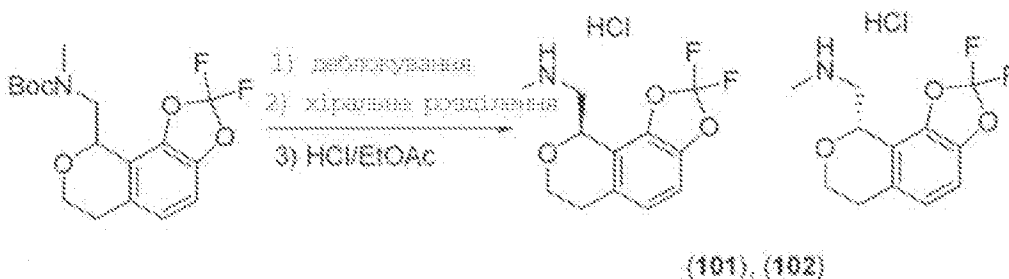
До розчину трет-бутил(2-(2,2-дифтор-5-вінілбензо-[d] [1,3]діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил)(метил)карбамату (2,0 г, 5,59 ммоль) в THF (15 мл) додавали боран (77,3 мг, 5,59 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. До реакційного розчину додавали гідроксид натрію (22,3 мг, 559 мкмоль, в 10 мл води) і перекис водню (568 мг, 16,7 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години, потім додавали EtOAc (250 мл), потім реакційну суміш промивали насиченим водним NaCl. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержану в результаті суспензію очищали колонковою хроматографією (гексан/EtOAc=95/5-70/30), одержуючи трет-бутил(2-(2, 2-дифтор-5-(2-гідроксі-2-метил-1,3-діоксол-5-іл)-5-вінілбензо[d] [1,3]діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил)(метил)карбамат (1,8 г, 3,8 ммоль) у вигляді жовтого кристалічного порошку.

гідроксіетил)бензо-[d][1,3]діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил)-(метил)карбамат (1,04 г, 2,78 ммоль) у вигляді жовтого твердого залишку.

До розчину трет-бутил(2-(2,2-дифтор-5-(2-гідроксіетил)бензо[d][1,3]діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил)-(метил)-карбамату (1,0 г, 2,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) додавали метансульфонілхлорид (334 мг, 2,92 ммоль) і TEA (806 мг, 7,98 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища до завершення реакції (~16 год.), потім реакційну суміш концентрували і очищали колонковою флеш-хроматографією (гексан/ EtOAc =95/5-70/30), одержуючи 2-(4-(2-((трет-бутоксикарбоніл)-(метил)аміно)-1-гідроксіетил)-2,2-дифторбензо-[d][1,3]діоксол-5-іл)етилметансульфонат (960 мг, 2,11 ммоль) у вигляді жовтого твердого залишку.

До розчину 2-(4-(2-((трет-бутоксикарбоніл)-(метил)аміно)-1-гідроксіетил)-2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксол-5-іл) етилметансульфонату (900 мг, 1,98 ммоль) в THF (5 мл) додавали бутан-1-ол'ят калію (444 мг, 3,96 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища до завершення реакції (~3 год.), потім додавали EtOAc (200 мл), і реакційну суміш промивали насиченим водним NaCl . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний у результаті твердий залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (гексан/ EtOAc =90/10-80/20), одержуючи трет-бутил(2,2-дифтор-7,9-дигідро-6H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)метил(метил)карбамат (624 мг, 1,74 ммоль) у вигляді безбарвного масла.

(d) Деблокування, хіральне розділення і одержання солі



Розчин трет-бутил(2,2-дифтор-7,9-дигідро-6H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)метил(метил)карбамату (650 мг, 2,88 ммоль) в 3M HCl/EtOAc (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Суміш концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений залишок, промивали EtOAc (15 мл), сушили у вакуумі, одержуючи необхідний продукт (468 мг, вихід: 100 %). MS (ESI): m/z =258 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(2,2-Дифтор-7,9-дигідро-6H-[1,3]діоксол[4,5-h] ізохромен-9-іл)-N-метилметанамін (468 мг) розділяли на (R)-1-(2,2-дифтор-7,9-дигідро-6H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)-N-метилметанамін і (S)-1-(2,2-дифтор-7,9-дигідро-6H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-9-іл)-N-метилметанамін, застосовуючи колонку: AY-H (250×4,6 мм, 5 мкм); рухома фаза: н-гексан (0,1 % DEA): EtOH (0,1 % DEA)=90:10; темп.=40 °C; об'єм, що вводиться: 15 мкл.

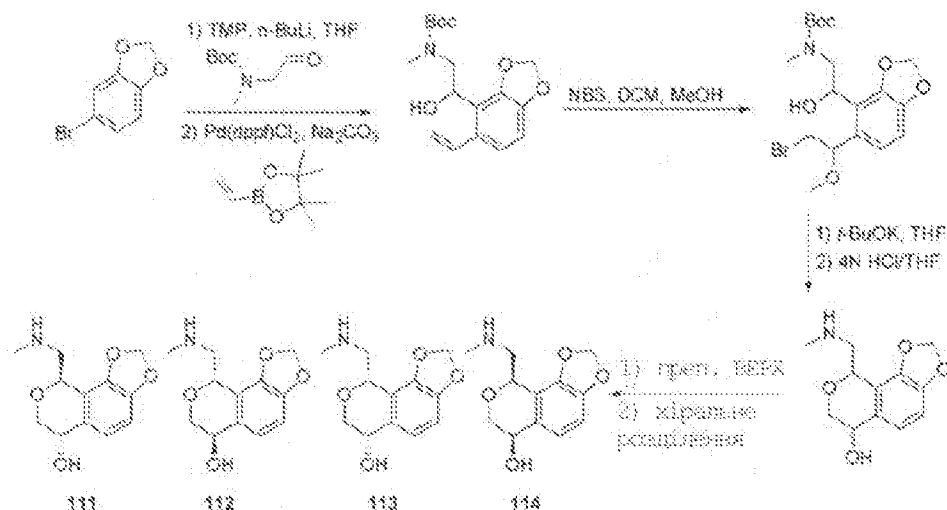
Хіральна ВЕРХ для визначення еє: колонка AY-H (150×4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: н-гексан (0,1 % DEA): EtOH (0,1 % DEA)=90:10; темп.=40 °C; швидкість потоку=1,0 мл/хв.

Гідрохлоридна сіль сполуки 101: час утримання=7,21 хв.; енантіочистота: 100 % еє. MS (ESI): m/z =258 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,17 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J =8,4 Гц, 1H), 5,24 (д, J =8,8 Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,84 (т, J =4,0 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H).

Гідрохлоридна сіль сполуки 102: час утримання=4,997 хв.; енантіочистота: 100 % еє. MS (ESI): m/z =258 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, метанол- d_4): δ 7,17 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J =8,4 Гц, 1H), 5,24 (д, J =9,2 Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,84 (т, J =3,6 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H).

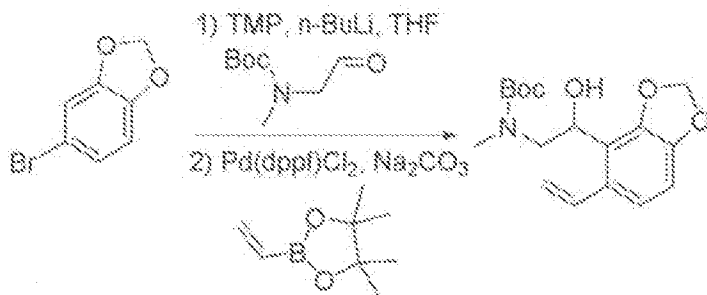
Загальний спосіб M

13.1. Одержання (6S,9R)-9-((метиламіно)метил)-6, 9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-6-олу (111), (6R,9S)-9-((метиламіно)метил)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-6-олу (112), (6S,9S)-9-((метиламіно)метил)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-6-олу (113) і (6R,9R)-9-((метиламіно)метил)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-h]ізохромен-6-олу (114)



(а) трет-бутил(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(5-вінілбензо[d][1,3]діоксол-4-іл)етил) (метил)карбамат

5

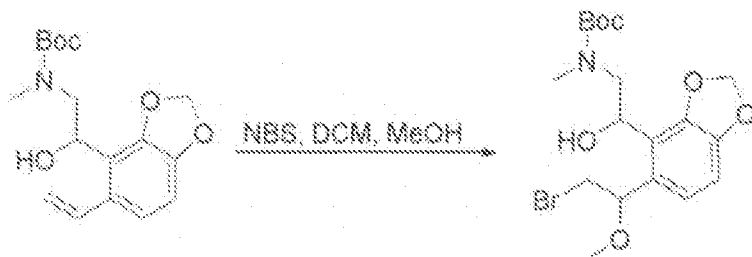


До розчину 2,2,6, 6-тетраметилпіперидину (TMP) (4,60 г, 32,6 ммоль) в THF (50 мл) додавали по краплях n-BuLi (2,5N) (1,92 г, 30,1 ммоль) при -78 °C в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 1 години, додавали розчин 5-бромбензо[сП [1,3] діоксолу (5,06 г, 25,1 ммоль) в THF (10 мл) і перемішували при даній температурі протягом наступних 2 год., потім додавали розчин трет-бутилметил(2-оксоетил)карбамату (5,21 г, 30,1 ммоль) в THF (10 мл). Суміш перемішували при даній температурі протягом 2 год. Суміш гасили водою, екстрагували EtOAc, сушили і концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (петролейний ефір:EtOAc=10:1) давало трет-бутил(2-(5-бромбензо[d][1,3]діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил)(метил)-карбамат. MS (ESI): m/z=300 [M-56-17]⁺, чистота: 78 %, 214 нм; одержували 8,0 г жовтого масла, вихід: 66,4 %.

До розчину трет-бутил(2-(5-бромбензо[d][1,3]діоксол-4-іл) -2-гідроксіетил) (метил)карбамату (800 мг, 2,13 ммоль) у діоксані/воді=4/1 (10 мл) додавали 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1, 3,2-діоксаборолан (589 мг, 3,83 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (155 мг, 213 мкмоль) і Na₂CO₃ (563 мг, 5,32 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш нагрівали до 105 °C при перемішуванні протягом ночі. Суміш упарювали у вакуумі, одержуючи залишок, розбавляли у воді, екстрагували DCM, сушили і концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (петролейний ефір:EtOAc=5:1) давало трет-бутил-2-гідрокси-2-(5-вінілбензо[d][1,3]діоксол-4-іл)етил(метил)карбамат (500 мг, вихід: 67 %; чистота: 92 %) у вигляді світло-жовтого масла. MS (ESI): m/z=248 [M-56-17]⁺.

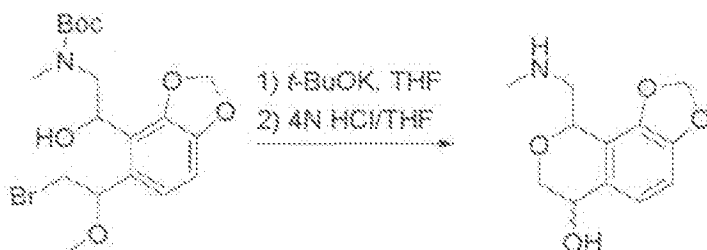
(b) трет-бутил-2-(5-(2-бром-1-метоксіетил)бензо[d][1,3]-діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил(метил)карбамат

30



До розчину трет-бутил(2-гідрокси-2-(5-вінілбензо-[d][1,3]діоксол-4-іл)етил)(метил)карбамату (1,8 г, 5,6 ммоль) в MeCN/MeOH=1:1 (20 мл) додавали NBS (1,09 г, 6,16 ммоль) при 0 °С. Потім, суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 год. Суміш гасили водою, упарювали у вакуумі, одержуючи залишок, екстрагували DCM, сушили і концентрували при зниженому тиску, одержуючи трет-бутил-2-(5-(2-бром-1-метоксіетил)бензо[d][1,3]діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил(метил)-карбамат (1,2 г, вихід: 42 %, чистота: 86 %) у вигляді жовтого масла. MS (ESI): m/z=300, 302 [M-31-100]⁺.

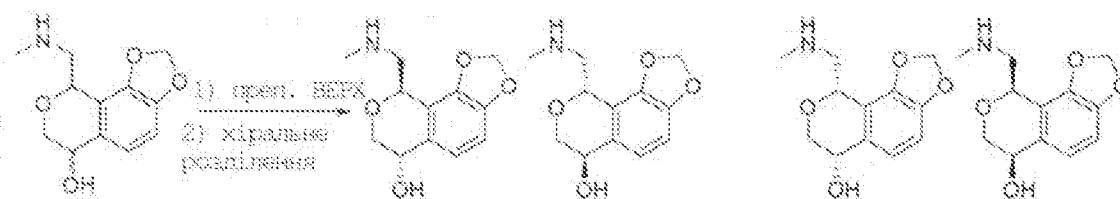
(с) 9-((метиламіно)метил)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксоло[4,5-*h*]ізохромен-6-ол



До розчину трет-бутил(2-(5-(2-бром-1-метоксіетил)бензо[d][1,3]діоксол-4-іл)-2-гідроксіетил)(метил)-карбамату (1,2 г, 2,77 ммоль) в THF (15 мл) додавали трет-БуОК (620 мг, 5,54 ммоль) при 0 °С. Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш гасили водою, упарювали у вакуумі, одержуючи залишок, екстрагували DCM, сушили і концентрували при зниженому тиску. Очищення хроматографією на силікагелі (петролейний ефір:EtOAc=3:1) давало трет-бутил(6-метокси-7, 9-дигідро-6H-[1, 3]діоксоло [4, 5-*h*] ізохромен-9-іл) метил-(метил) карбамат (600 мг; вихід: 53 %; чистота: 86 %) у вигляді жовтого твердого залишку. MS (ESI): m/z=374 [M+Na]⁺.

До розчину трет-бутил((6-метокси-7,9-дигідро-6H-[1,3]діоксоло[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамату (540 мг, 1,53 ммоль) в THF (6 мл) додавали HCl (6, 0N водн., 2,55 мл, 15,3 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували, потім фільтрат підлугували 2N водн. NaOH, екстрагували DCM/MeOH, сушили і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений 9-((метиламіно)метил)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксоло [4,5-*h*]ізохромен-6-ол у вигляді світло-коричневого масла (500 мг; вихід: 69 %; чистота: 50 %). MS (ESI): m/z=238 [M+H]⁺.

(d) Транс-ізомери (6S,9R)-9-((метиламіно)метил)-6,9-дигідро-7E-[1,3]діоксоло[4,5-*h*]ізохромен-6-ол і (6R,9S)-9-((метиламіно)метил)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксоло[4,5-*h*]ізохромен-6-ол (111 і 112), цис-ізомери (6S,9S)-9-((метиламіно)метил)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксоло[4,5-*h*]ізохромен-6-ол і (6R,9R)-9-((метиламіно)метил)-6, 9-дигідро-7H-[1,3]діоксоло[4,5-*h*]ізохромен-6-ол (113 і 114)



111 і 112

113 і 114

Суміш чотирьох ізомерів розділяли на рацемічні суміші цис- і транс-ізомерів препаративною ВЕРХ в 0,01 % водн. NH_4HCO_3 . Суміш окремо ліофілізували досуха. MS (ESI): $m/z=238$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Р1, чистота: 98 %, 214 нм; одержували 75 мг білого твердого залишку, вихід: 14,7 %. Р2, чистота: 93 %, 214 нм; одержували 140 мг білого твердого залишку, вихід: 26 %.

5 Рацемічну суміш транс ізомерів (111 і 112) очищали хіральним розділенням, застосовуючи прилад: Gilson-281, колонка: OZ 20×250 мм, 10 мкм, рухома фаза: н-Гекс (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA)=8:2; і тривалість циклу на одне введення: 10 хв., одержуючи два ізомери. Суміш окремо упарювали у вакуумі, одержуючи необхідні продукти. MS (ESI): $m/z=230$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Пік 1 транс-ізомеру сполуки 111: час утримання 8,70 хв. чистота: 99 %, 99 % ee, одержували 90 мг білого твердого залишку, вихід: 30 %. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,02 (т, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,15 (дд, $J=2,0/11,6$ Гц, 1H), 3,77 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,16-3,05 (м, 2H), 2,75 (уш. с, 2H), 2,37 (с, 3H).

15 Пік 2 транс-ізомеру сполуки 112: час утримання 11,03 хв. чистота: 100 %, 100 % ee, одержували 70 мг білого твердого залишку, вихід: 23 %. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,02 (т, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,15 (дд, $J=2,0/11,6$ Гц, 1H), 3,78 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,16-3,05 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,21 (уш. с, 2H).

20 Рацемічну суміш цис-ізомерів (113 і 114) очищали хіральним розділенням, застосовуючи прилад: Gilson-281, колонка: OZ 20×250 мм, 10 мкм, рухома фаза: н-гексан (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA)=8:2; і тривалість циклу на одне введення: 10 хв., одержуючи два ізомери. Суміш окремо упарювали у вакуумі, одержуючи необхідні продукти. MS (ESI): $m/z=238$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

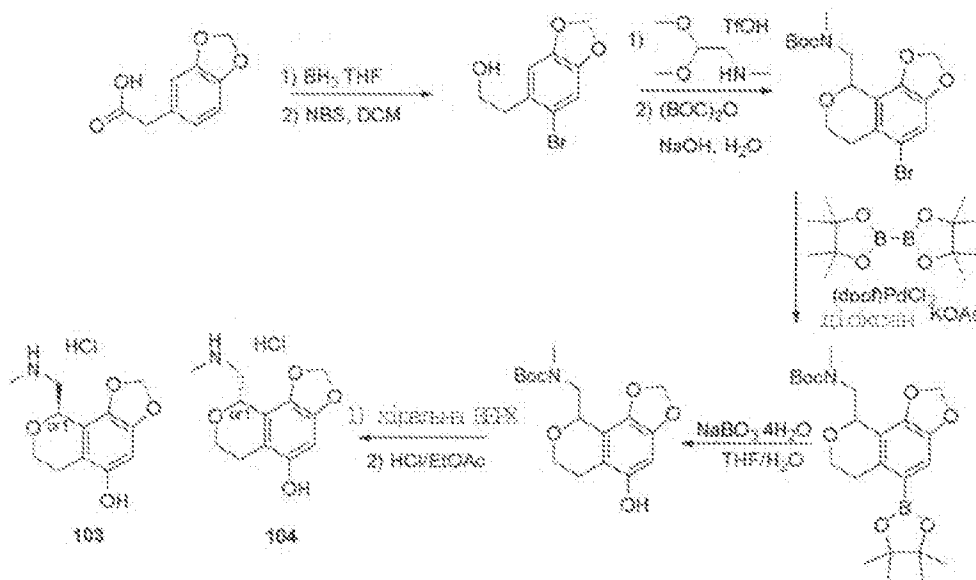
25 Пік 1 цис-ізомеру сполуки 113: час утримання: 15,52 хв. Чистота: 100 %, 100 % ee, одержували 320 мг білого твердого залишку, вихід: 67 %. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,99 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,02 (дд, $J=3,2$, 8,8 Гц, 1H), 4,54 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,09 (дд, $J=3,2$, 11,6 Гц, 1H), 3,77 (дд, $J=4,4$, 12,0 Гц, 1H), 3,01-2,91 (м, 2H), 2,5 (с, 3H), 2,13 (уш. с, 2H).

30 Пік 2 цис-ізомеру сполуки 114: час утримання: 21,12 хв. чистота: 100 %, 100 % ee, одержували 340 мг білого твердого залишку, вихід: 71 %. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,99 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,02 (дд, $J=3,2$, 8,8 Гц, 1H), 4,54 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,09 (дд, $J=3,2$, 11,6 Гц, 1H), 3,77 (дд, $J=4,4$, 12,0 Гц, 1H), 3,01-2,91 (м, 2H), 2,5 (с, 3H), 2,13 (уш. с, 2H).

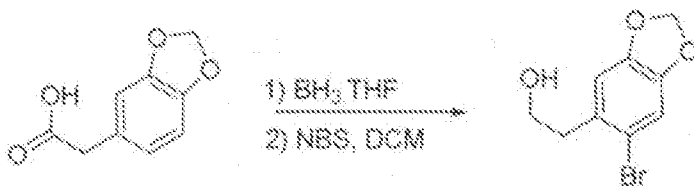
Загальний спосіб N

14.1. Одержання (R)-9-((метиламіно)метил)- 6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-5-олу (103) і (S)-9-((метиламіно) -метил)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-5-олу (104)

35



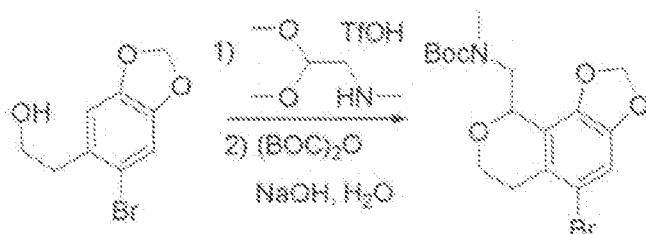
(а) 2-(6-бромбензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)етан-1-ол



Розчин 2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)оцтової кислоти (20 г, 111 ммоль) в BH_3/THF (166 мл, 1,0М, 166 ммоль) перемішували при температурі навколишнього середовища до завершення реакції (~4 год.). Потім, суміш виливали в льодяну воду і екстрагували EtOAc , сушили і концентрували. Неочищений залишок очищали на силікагелі (петролейний ефір: EtOAc =20:1-10:1), одержуючи 2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етанол (16,5 г, вихід=89,6 %) у вигляді безбарвного масла. MS (ESI): m/z =149 $[\text{M}-18+1]^+$.

До розчину 2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етанолу (16,5 г, 99,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) додавали NBS (19,2 г, 109 ммоль), і реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища до завершення (~4 год.). Потім, суміш промивали розчином NaHSO_3 , соляним розчином і сушили. Неочищений продукт застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. 21 г (вихід: 100 %). MS (ESI): m/z =221, 229 $[\text{M}-18+1]^+$.

(b) трет-бутил((5-бром-6, 9-дигідро-7H-[1,3]діоксоло[4,5-h]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамат

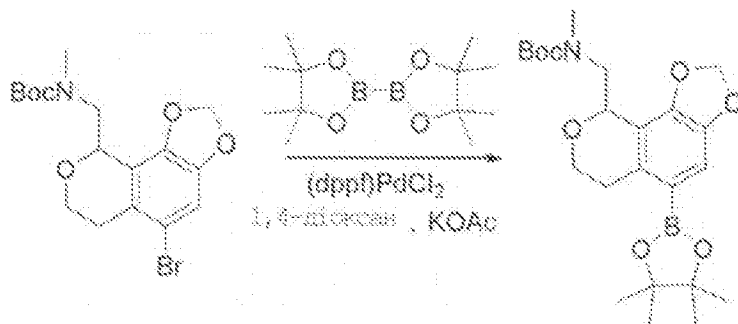


До розчину 2-(6-бромбензо[d][1,3]діоксол-5-іл)етанолу (8 г, 32,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) додавали 2, 2-диметокси-N-метилетанамін (7,76 г, 65,2 ммоль) і трифторметансульфо кислоту (14,6 г, 97,8 ммоль) при 0 °C. Потім, реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища до завершення (~16 год.).

Суміш застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

До розчину 1-(5-бром-7,9-дигідро-6H-[1,3]діоксоло[4,5-h]ізохромен-9-іл)-N-метилметанаміну (2 г, 6,66 ммоль) в H_2O (50 мл) додавали NaOH (2,12 г, 53,2 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (1,74 г, 7,99 ммоль) при 0 °C. Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища до завершення (-16 год.). Додавали EtOAc (100 мл), і реакцію промивали насиченим водним NH_4Cl , потім сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи петролейний ефір: EtOAc =5:1, одержуючи заявлену в заголовку сполуку. MS (ESI): m/z =300, 302 $[\text{M}-100+H]^+$.

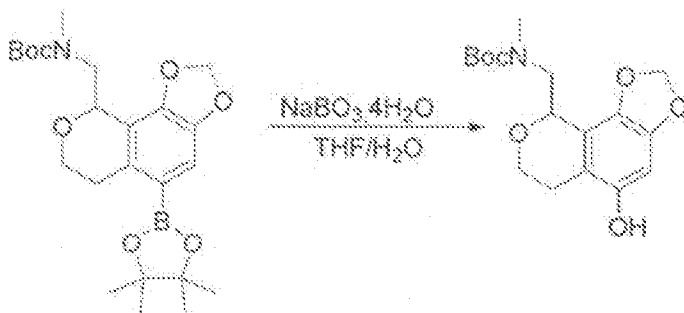
(c) трет-бутилметил((5-(4, 4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксоло[4,5-h]ізохромен-9-іл)метил)карбамат



До розчину трет-бутил((5-бром-6,9-дигідро-7H-[1,3]діоксоло[4,5-h]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамату (12 г, 29,9 ммоль) в 1,4-діоксані (150 мл) додавали 4,4, 4', 4', 5,5,5', 5'-

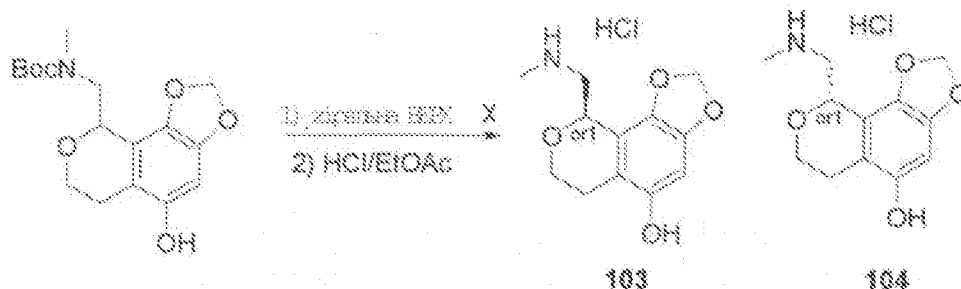
октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (7,59 г, 29,9 ммоль), KOAc (5,86 г, 59,8 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (1,08 г, 1,49 ммоль). Реакційну суміш перемішували і нагрівали при 100 °C до завершення (~16 год.). Потім, реакційну суміш концентрували, потім додавали воду і EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи петролейним ефіром:EtOAc=20:1, одержуючи трет-бутилметил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7,9-дигідро-6Н-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)карбамат, 10,0 г, вихід=75,1 %. MS (ESI): *m/z*=348 [M-100+H]⁺.

(d) трет-бутил((5-гідрокси-6,9-дигідро-7Н-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)карбамат



До розчину трет-бутилметил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-7,9-дигідро-6Н-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)карбамату (8,0 г, 17,8 ммоль) в THF/H₂O (100 мл/40 мл) додавали NaBO₃·4H₂O (8,22 г, 53,4 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища до завершення (~3 год.). Реакцію концентрували, потім додавали воду і EtOAc. Шари розділяли, і водну фазу промивали EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі, очищали хроматографією на силікагелі (петролейний ефір:EtOAc=5:1), одержуючи трет-бутил((5-гідрокси-7,9-дигідро-6Н-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамат у вигляді білого твердого залишку (3,4 г, вихід: 57 %). MS (ESI): *m/z*=338 [M+H]⁺.

(e) (R)-9-((метиламіно)метил)-6,9-дигідро-7Н-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-5-ол (103) і (S)-9-((метиламіно)метил)-6,9-дигідро-7Н-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-5-ол (104)



Трет-бутил((5-гідрокси-7,9-дигідро-6Н-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамат (1,5 г, 4,44 ммоль) розділяли на його енантіомери (R)-трет-бутил((5-гідрокси-7,9-дигідро-6Н-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамат і (S)-трет-бутил((5-гідрокси-7,9-дигідро-6Н-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамат Gilson-281, застосовуючи АУ 20×250 мм, 10 мкм, і рухому фазу гексан (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA)=95:5. Швидкість потоку=50 мл/хв. (R)-трет-бутил((5-гідрокси-7,9-дигідро-6Н-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамат (0,6 г, вихід=40,2 %) одержували у вигляді білого твердого залишку, і (S)-трет-бутил((5-гідрокси-7,9-дигідро-6Н-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамат (0,6 г, вихід=40,2 %) одержували у вигляді білого твердого залишку.

До розчину (R)-трет-бутил((5-гідрокси-7,9-дигідро-6Н-[1,3]діоксол[4,5-*h*]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамату (0,32 г, 948 мкмоль) в EtOAc (10 мл) додавали HCl/EtOAc (1,5 мл, 3,0М, 4,73 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 год. Фільтрування давало гідрохлоридну сіль сполуки 103 у вигляді білого твердого

залишку (0,18 г, вихід: 78,5 %). Хіральна ВЕРХ: колонка: АУ-Н (250×4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: н-гексан (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA)=80:20; темп.=4 0 °C; швидкість потоку=1,0 мл/хв.; час утримання=5,39 хв.; енантіочистота: 100 % ee. MS (ESI): m/z=238 [M+H]⁺. ¹H-NMP (400 МГц, метанол-d₄): δ 6,4 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,07-5,04 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,68 (т, 2H).

До розчину (S)-трет-бутил((5-гідрокси-7,9-дигідро-6H-[1,3]діоксол[4,5-й]ізохромен-9-іл)метил)(метил)карбамату (0,35 г, 1,03 ммоль) в EtOAc (5 мл) додавали HCl/EtOAc (1,7 мл, 3,0M, 5,15 ммоль). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 год. Фільтрування давало гідрохлоридну сіль сполуки 104 у вигляді білого твердого залишку (0,19 г; вихід: 76,2 %). Хіральна ВЕРХ: колонка: АУ-Н (250×4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: н-гексан (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA)=80:20; темп.=40 °C; швидкість потоку=1,0 мл/хв.; час утримання=6,05 хв.; енантіочистота: 100 % ee. MS (ESI): m/z=238 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 6,4 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,07-5,04 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,68 (т, 2H).

Приклад 115

Біологічні аналізи

Нейрофармакологічний аналіз (SmartCube™)

Для того, щоб продемонструвати застосовність сполук даного винаходу для лікування неврологічних і психіатричних захворювань і розладів, зразкові сполуки оцінювали, застосовуючи нейрофармакологічний скринінг, описаний в Roberds S.L. et al., Front. Neurosci. 2011 Sep 9;5:103 (doi: 10.3389/fnins.2011.00103) ("Roberds"). Як повідомляється в RoberdS, оскільки психіатричні захворювання звичайно є результатом розладів міжклітинної комунікації, схеми, інтактні системи є придатними для виявлення поліпшень кінцевих показників, пов'язаних із захворюванням. Дані кінцеві показники звичайно мають поведінковий характер, часто вимагають спостереження і інтерпретації людьми. Для полегшення випробування великої кількості сполук на поведінкові ефекти, релевантні для психіатричного захворювання, PsychoGenicS, Inc. (Tarrytown, NY, "PGI") розробила SmartCube™, автоматичну систему, у якій поведінка оброблених сполукою мишей реєструється цифровим відео і аналізується комп'ютерними алгоритмами (Brunner D. et al., Drug Discov. Today 2002, 7:S107-S112). Аналітичні системи PGI застосовують дані з SmartCube™ для порівняння поведінкової ознаки випробуваної сполуки з базою даних поведінкових ознак, одержаних із застосуванням великого набору різних еталонних сполук (склад бази даних, а також валідація способу додатково описані в Roberds). Таким чином, нейрофармакологічні ефекти випробуваної сполуки можна передбачити схожістю з основними класами сполук, такими як антипсихотичні засоби, анксиолітики і антидепресанти.

Система SmartCube™ дає характеристику активності, що вказує ймовірність того, що активність випробуваної сполуки при дозі, що вводиться, відповідає зазначеному класу нейрофармакологічних агентів (дивіться, наприклад, RoberdS, фігури 2 і 3). Випробувану сполуку одночасно порівнюють відносно множини класів агентів; таким чином, окрему ймовірність генерують для кожного вимірюваного поведінкового ефекту (наприклад, анксиолітична активність, анальгетична активність і т. д.). У таблиці нижче, дані ймовірності представлені для кожного вимірюваного поведінкового ефекту наступним чином:

LOQ ≤	+	< 5 %
5 % ≤	++	< 25 %
25 % ≤	+++	< 50 %
50 % ≤	++++	

де LOQ являє собою межу кількісного визначення.

Сполуки даного винаходу розчиняли в суміші

Pharmasolve™ (N-метил-2-піролідон), поліетиленгліколю і пропіленгліколю, і вводили внутрішньоочеревинно за 15 хв. до поведінкового тесту. Для кожної сполуки, ін'єкції вводили при 3 різних дозах. Для кожного вимірюваного поведінкового ефекту, наводять результати для найефективнішої дози (доз). У таблиці нижче, DP: антидепресант; AX: анксиолітик; SD: седативний снодійний засіб; PS: антипсихотичний засіб; MS: нормотимік; AD: ADHD; CE: підсилювач когнітивних функцій; AG: анальгетичний засіб; UN: неохарактеризована активність ЦНС.

Активність багатьох зі сполук у таблиці також визначали в системі SmartCube™. Випробувані сполуки стандартно досліджували при рівнях доз 0,3, 1, 3 10 і 30 мг на кг (мг/кг), хоча діапазон доз збільшували або зменшували при необхідності одержати повну криву

залежності ефекту від дози. Мінімальна ефективна доза (MED) сполуки являє собою міру ефективності сполук. MED визначають як дозу (у мг/кг), що має 50 % або більше сумарної активності в SmartCube. Ефективності сполук показані в таблиці нижче, причому величини активності в мг/кг згруповані наступним чином:

5

MED діапазон мг/кг	BIN
≤3 мг/кг	A
>3-10 мг/кг	B
>10-≤30 мг/кг	C
>30 мг/кг	D

Приклад	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	Актив-ність
1	++++	++	++	++	+	+	+	+	+	A
2	+++	++	+	++	++	+	++	++	+++	A
3	+++	++	+	+	+	++	+	++	+	C
4	++++	+	+	+	+	+	+	++	+	B
5	+	++	+	+	+	+	+	++	+	D
6	+	++	+	++	++	+	+	+	++++	C
7	++	+++	+	++	++	++	++	+++	++	A
8	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
9	+++	++	++	++	++	+	+	++	+++	B
10	++	++	+	++	+	+	++	+	+++	C
11	++++	+	+	+	+	++	+	+	+	B
12	++++	+	++	++	+	+	+	++	++	B
13	++	++	++	+	+	4-	+	++	+++	C
14	++++	++	++	++	++	+	++	++	+++	A
15	++	++	++	+++	++	+	++	++	+++	A
16	++	++	++	+++	+	+	+	++	+	C
17	++	++	+	+++	+	+	+++	++	++	A
18	++	++	+	+	+	+	++	++	++	C
19	++	++	+	++	++	+	++	++	++	B
20	++	++	++	++++	+	+	++	+	++++	A
21	++	++	++	++	+	+	++	+++	+++	B
22	+++	++	++	+++	++	+	++	++	+	A
23	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	B
24	++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	A
25	+++	+	++	++	+	+	++	++	+	B
26	++++	++	++	++	+	+	++	++	+++	A
27	++	++	+	+	+	+	++	++	+++	C
28	++	++	++	+++	+	+	+	++	+++	A
29	++++	++	+	+	+	+	++	++	++	B
30	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B
31	++++	++	+	4	+	+	++	++	+	A
32	++	++	+	++	+	+	++	+	+	C
33	++++	++	++	+	+	+	++	++	+++	A
34	++		+	+++	++	+	++	++	+++	A
35	++++	++	++	++	+	++	++	++	++++	A
36	+	++	+	++	+	+	++	+	+++	B
37	++	+	+	++	4	+	++	++	++++	A
38	++	++	++	++	+	+	+	++	+++	A
39	++++	++	+	++	+	+	++	++	+++	A
40	++	+++	++	++	+	+	+	+	+++	A
41	++	++	++	++++	+	+	+	++	++++	Л
42	++	+	+	+	+	+	++	+++	++	C
43	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	C
44	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
45	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
46	++	++	++	++	+	+	++	+	+++	B
47	++++	++	++	++	+	+	+	+	++	B

48	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	A
49	++	++++	+	++	+	+	++	++	+++	A
50	+	++	+	+	+	+	++	++	++++	C
51	+	++++	+	++	+	+	++	++	+++	B
52	++	++	++	++	+	+	++	+++	++++	B
53	++++	++	+	+	+	++	++	++	+	A
54	+	++	++	++	+	+	++	+	++++	B
55	++	++	+	+	+	+	+	++	++++	C
56	+	++	++	++	+	+	++	++	++++	A-B
57	+	++	+	+	+	+	++	++	+++	D
60	++	++	++++	++	+	+	+	f	+++	B
61	+	++	+	++++	+	+	+	+	+++	B
62	+	++++	+	+	+	+	+	++	++	c
63	++++	++	++	+	+	++	f	+	++++	A-B
64	+	++	++	++	+	+	++	++	++++	A-B
65	++	++	++	++	+	+	+	++	++++	A-B
66	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	A-B
67	++++	++	+	++	+	+	+	+	+	A-B
93	++	+++	+	+	+	++	++	++	++++	A
92	++	++	++	+	+	+	++	++	+++	C
74	+	++	++	+	+	+	+	+	+++	C
75	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
71	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	A
70	++	++	++	++++	+	+	++	++	+++	B
88	++	++	++	++	+	+	++	++	++	B
89	++	++	+	++	+	+	+++	++	++++	A
79	++++	+	++	+	+	++	+	+	+	A
78	++	++	+	+	+	+	+	++	++++	C
98	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
99	+	++	++	++	+	+	+	+	+++	C
86	++	++	+++	++	+	++	++	+	+	C
87	++	++	+	++	+	+	+	++	++++	A
90	++	++	+++	++	+	+	++	++	+++	A
91	+	+	+	++	+	+	+	++	++++	C
96	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	C
97	+++	++	+	++	+	++	+	+	+++	B
85	++	+++	++	++	+	+	++	+	+++	A
84	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	A
69	++	++	+	++	++	++	+	+++	++++	A
68	++	++	+++	++	+	+	++	++	++	B
81	++++	++	+	+	+	++	+	+	++	A
80	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	C
72	++	++	+	+	+	+	+	+	+++	B
73	+++	++	++	++	+	+	++	+	++++	A
101	+	++	f	++	+	+	++	+++	+	B
102	++	++	+	+	+	+	+	++	+++	C
103	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
104	++++	+++	++	+	+	+	++	+	++	A
105	++	++	+++	++	+	+	+	+	+	A
106	++	++	++	++	+	+	+++	+	+	C
107	++	++	++	++	+	+	+	+	+++	B
108	++	+	+	++	+	+	+	+	++++	B
109	++	++	++	+++	+	+	+	+	++	B
110	++	++	+++	++	+	+	++	+	+	в
111	+++	++	+	++	+	+	+	+	+	c
112	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
113	+	++	+	+	+	+	+	+	+	D
114	+	++	+	++	+	+	+	+	+++	C

Приклад 116

Додаткові випробування на гризунах

5 Способи тесту на примусове плавання

Тест на примусове плавання (FST) являє собою показник активності, подібної антидепресантам, випробуваної сполуки. Чоловічим особинам Balb/cJ мишей (26-31 г) забезпечували 30-хвилинну передобробку середовищем (стерильною водою), контролем, сартроліном або випробуваною сполукою. FST складається з однієї 6-хвилинної сесії примусового плавання в окремих непрозорих циліндрах, що містять воду, при температурі 23 ± 2 °C. Миша буде плавати до "відмови плити" і нерухомості, тривалість часу, проведена

10

нерухомо, записувалася протягом 6-хвилинного випробування. Сполука з активністю, подібною антидепресантам, буде знижувати тривалість часу, яку миша проводить нерухомо протягом 6-хвилинного випробування. Дані аналізували дисперсійним аналізом (ANOVA), з наступним апостеріорними порівняннями з критеріями Фішера, при необхідності. Дані показано на фігурах 1a і 1b.

Гіперлокомоція, викликана фенциклідіном (PCP)

Аналіз на гіперлокомоцію, викликану PCP, являє собою показник активності, подібної з антипсихотичним засобами. Чоловічим особинам C57B1/6J мишей (20-26 г) вводили середовище або випробувану сполуку і поміщали в клітки для утримування на 30 хвилин, після чого їх поміщали в камери для визначення рухової активності на 30 хвилин для визначення базової активності. Камери для випробувань являють собою плексигласові прямокутні камери (24×45 см), у які поміщені два сталеві каркаси (9,5×18 дюймів) і двовимірні 4×8 сітки променів для відстеження горизонтальної і вертикальної рухової активності. Сумарну пройдену відстань вимірювали з переривання горизонтальних променів у міру переміщення тварини. Після 30 хвилинного базового періоду, усім мишам вводили соляний розчин або PCP (2,5 мг/кг, підшкірно) і повертали в камери для визначення рухової активності на 60-хвилинну випробувальну сесію. Сполука з активністю, подібною з антипсихотичними засобами, буде зменшувати пройдену відстань після введення PCP. Дані аналізували дисперсійним аналізом (ANOVA), з наступним апостеріорними порівняннями з критеріями Фішера, при необхідності. Дані показані на фігурах 2a і 2b.

Тест на гіперлокомоцію, викликану амфетаміном

Амфетамін (AMPH) часто застосовують для того, щоб викликати або імітувати маніакальний стан. Протиманіакальні ефекти випробуваних сполук оцінювали на чоловічих особинах C57B1/6J мишей. Мишам дозволяли акліматизуватися до експериментальної температури протягом щонайменше 1 години перед випробуванням. Мишам (n=10 на групу) вводили середовище або випробувану сполуку і поміщали в камери з відкритим полем (OF) на 30 хвилин для вимірювання вихідної активності. Потім, мишам вводили або воду, або AMPH (4 мг/кг, внутрішньоочеревинно) і поміщали назад в OF-камери на 60-хвилинну сесію випробування, протягом якої вимірювали ефекти випробуваних сполук на гіперактивну поведінку, викликану стимулятором (сумарна пройдена відстань, устанавлення дибки і стереотипія). Дані аналізували дисперсійним аналізом (ANOVA), з наступним апостеріорними порівняннями з критеріями Фішера, при необхідності. Дані показані на фігурах 3a-3d.

Тест з підвішуванням за хвіст

Тест з підвішуванням за хвіст (TST) являє собою скринінгове випробування на гризунах потенційних (людських) антидепресантів. Він оснований на допущенні того, що тварина буде активно намагатися уникати негативних (стресових) стимулів. Якщо уникнення є неможливим, тварина буде, зрештою, припиняти робити спроби уникнути стимулу ("здасться"). В TST, мишу підвішують за хвіст так, щоб її тіло висіло в повітрі головою вниз. Миші спочатку намагаються підняти голову вгору і залізти на тверду поверхню. Коли тварина припиняє робити спроби залізти і повисає нерухомо, вважається, що вона "здалася". Більш короткі періоди нерухомості є характеристикою антидепресивної активності. Відповідно, більш тривалі періоди нерухомості вважають такими, що вказують на депресивний стан. Показано, що обробка антидепресантом буде скорочувати тривалість часу, який тварина проводить в нерухомому стані. Загалом, дивіться Steru L. et al., Psychopharmacology (Berl). 1985;85(3):367-70; Thierry B. et al., Psychopharmacology 1986;90:284-85.

Спосіб. Дорослі чоловічі особини AJ мишей з Jackson Laboratories одержували середовище (стерильну воду) або випробувану сполуку перорально через шлунковий зонд або позитивний контроль, дезипрамін (20 мг/кг, внутрішньоочеревинно), в 10 мл/кг об'ємах, що вводяться, за 30 хв. до проведення тесту з підвішуванням за хвіст. У даному тесті, мишей поміщають у камери для підвішування за хвіст (білі полівінілхлоридні кабінки з розмірами 33×33×31,75 cm, Med. AssociateS, Inc. St. AlbanS, VT) за допомогою шматка прозорої (Scotch®) стрічки, приєднаної до хвоста, від приблизно середини хвоста, приблизно 2 см стрічки за кінець хвоста на 10 хв., протягом яких вимірюють тривалість часу, проведеної в нерухомому стані. Зниження сумарного часу знаходження в нерухомому стані відносно умови з введенням середовища вказує на антидепресивну реакцію. Дані показані на фігурах 4a-4c.

Додаткові дані для випробувань у прикладі 116 показані нижче.

Дані для додаткових випробувань на гризунах

	PCP	AMPH	TST	FST
2	+++	NE	ND	+++
14	ND	+	+	ND
17	ND	++	NE	ND
26	+++	+	NE	+++

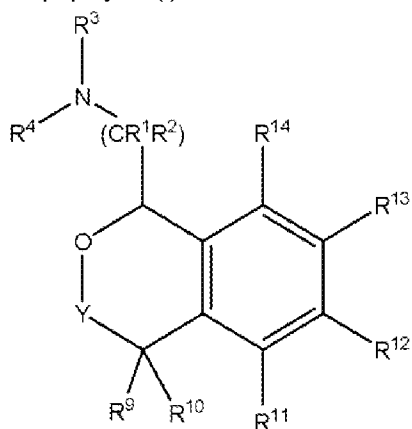
Ефективна доза: +++=<1,0 мг/кг, ++=1-10 мг/кг, +=10-30 мг/кг,
ND=Не визначали, NE=ефекту немає.

Можна виявити при розгляді, що додаткові види і роди, не виключені в даному винаході з формули винаходу для фармацевтичних композицій і хімічних сполук, не є патентованими винахідниками в даній заявці. У цьому випадку, наступне виключення видів і родів у формулі винаходу заявників слід розглядати як артефакти процесу видачі патенту і як такі, що не відображають концепцію або опис винахідниками їх винаходу. Даний винахід, у композиційному аспекті, являє собою всі сполуки формули I, за винятком сполук, які знаходяться у загальному користуванні.

Ясно, що даний винахід не обмежується конкретними варіантами здійснення даного винаходу, описаними вище, оскільки варіації конкретних варіантів здійснення можна створювати і усе ще знаходитися в межах обсягу прикладеної формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



(I)

або її фармацевтично прийнятна сіль,
де:

Y являє собою -C(R⁵R⁶);

R¹, R², R³ і R⁴ незалежно вибрані з H, аліфатичного (C₁-C₈)вуглеводню і (C₃-C₆)циклоалкілу, де аліфатичний (C₁-C₈)вуглеводень незаміщений або заміщений одним або більше з галогену, гідроксилу, (C₁-C₆)алкокси, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно і ді(C₁-C₆)алкіламіно;

або, узяті разом, R¹ і R² можуть утворювати (C₃-C₆)циклоалкіл;

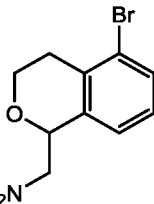
R⁵ і R⁶ обидва являють собою H;

R⁹ і R¹⁰ незалежно вибрані з H, галогену, гідроксилу, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу і (C₁-C₆)алкокси;

R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴ незалежно вибрані з H, галогену, ціано, аліфатичного (C₁-C₈)вуглеводню, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, амінокарбонілу, (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу, ді(C₁-C₆)алкіламінокарбонілу, (C₁-C₆)ацилу, (C₁-C₆)галогеналкокси, гідроксі(C₁-C₆)алкілу, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, ацетокси, нітро, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ді(C₁-C₆)алкіламіно і аміносультфонілу;

або, узяті разом, будь-яка сусідня пара R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴ може утворювати конденсований 1,3-діоксол, дигідро-1,4-діоксин, дифтор-1,3-діоксол, 2,3-дигідрофуран, незаміщений або моно- або дизаміщений фтором, або 2,5-дигідрофуран, незаміщений або моно- або дизаміщений фтором, за умови, що

щонайменше один з R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} є відмінним від водню; і що сполука не являє



собою H_2N

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою водень, і R^2 являє собою водень або метил.
- 5 3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою водень, і R^4 являє собою водень або метил.
4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} незалежно вибрані з водню, фтору, хлору, метилу та ціано.
- 10 5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^9 і R^{10} незалежно вибрані з H, фтору і метилу.
6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} являють собою H.
7. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де один з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} являє собою фтор, хлор, метил або ціано і три, що залишилися, являють собою H.
8. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де два з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} являють собою фтор, хлор, метил або ціано і два, що залишилися, являють собою H.
- 15 9. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де два з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол і два, що залишилися, являють собою H.
10. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де два з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} утворюють конденсований дигідро-1,4-діоксин і два, що залишилися, являють собою H.
- 20 11. Сполука за п. 7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{12} і R^{13} являють собою H, один з R^{11} і R^{14} вибраний з фтору, хлору, метилу і ціано і інші R^{11} і R^{14} являють собою H.
12. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{12} і R^{13} являють собою H, і R^{11} і R^{14} вибрані з фтору, хлору, метилу і ціано.
13. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень або метил; R^3 являє собою водень; R^4 являє собою водень або метил; R^5 , R^6 , R^9 і R^{10} являють собою водень.
- 25 14. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де два з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол і два, що залишилися, являють собою H.
15. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{12} і R^{13} являють собою H, один з R^{11} і R^{14} вибраний з фтору, хлору, метилу і ціано і інші R^{11} і R^{14} являють собою H.
- 30 16. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{12} і R^{13} являють собою H, і R^{11} і R^{14} вибрані з фтору, хлору, метилу і ціано.
17. Сполука за п. 15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{14} вибраний з фтору, хлору, метилу і ціано.
- 35 18. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень або метил; R^3 являє собою водень; R^4 являє собою водень або метил; R^9 і R^{10} являють собою водень; і R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол, і R^{11} і R^{12} являють собою H.
19. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень або метил; R^3 являє собою водень; R^4 являє собою водень або метил; R^9 і R^{10} являють собою водень; і R^{14} вибраний з фтору, хлору, метилу і ціано, і R^{11} , R^{12} і R^{13} являють собою H.
- 40 20. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою водень або метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^{11} і R^{14} являють собою водень; R^9 і R^{10} являють собою водень; один з R^{12} і R^{13} вибраний з фтору, хлору, метилу і ціано і інші R^{12} і R^{13} являють собою водень.
- 45 21. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою водень або метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^{11} і R^{14} являють собою водень; один або обидва з R^9 і R^{10} вибрані з метилу і фтору; і R^{12} і R^{13} являють собою водень.
22. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою метил; R^1 , R^2 і R^4 являють собою водень; R^9 , R^{10} і R^{11} являють собою водень, і один з R^{12} , R^{13} або R^{14} вибраний з фтору, хлору, метилу і ціано і три, що залишилися, являють собою H.
- 50 23. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою метил; R^1 , R^2 , R^4 , R^9 і R^{10} являють собою водень; R^{11} і R^{14} являють собою фтор; і R^{12} і R^{13} являють собою H.
24. Сполука за п. 21 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою метил.

25. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 і R^3 являють собою водень або метил; R^2 , R^4 , R^9 , R^{10} , R^{13} і R^{14} являють собою водень, і один з R^{11} і R^{12} являє собою фтор і інший являє собою водень.

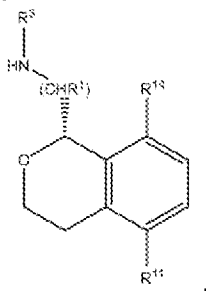
5 26. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 і R^3 являють собою водень або метил; R^2 , R^4 , R^{10} , R^{12} являють собою водень; R^9 являє собою водень або фтор; R^{11} являє собою водень або фтор; і R^{13} і R^{14} являють собою водень, або, узяті разом, R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол.

10 27. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 і R^3 являють собою водень або метил; R^2 , R^4 і R^9 являють собою водень; R^{10} являє собою водень або метил; R^{11} і R^{14} являють собою водень; і R^{12} і R^{13} утворюють конденсований 1,3-діоксол.

28. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 і R^3 являють собою водень або метил; R^2 , R^4 і R^9 являють собою водень; R^{10} являє собою водень або метил; R^{11} являє собою водень або фтор; R^{12} і R^{13} являють собою водень; і R^{14} вибраний з водню, фтору, хлору, метилу і ціано.

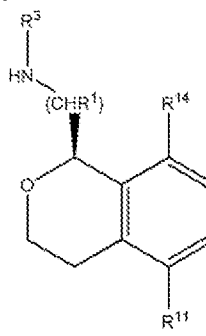
15 29. Сполука за п. 28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{10} являє собою водень.

30. Сполука за п. 29, де C(1) ізохроману має абсолютну конфігурацію:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

31. Сполука за п. 29, де C(1) ізохроману має абсолютну конфігурацію:



20

або її фармацевтично прийнятна сіль.

32. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень або метил; R^3 являє собою водень; і R^4 являє собою водень або метил.

25 33. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою водень; і R^9 і R^{10} кожний незалежно являє собою водень, метил або фтор.

34. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^1 являє собою водень;

R^2 являє собою водень або метил;

R^3 і R^4 обидва являють собою водень;

30 R^9 і R^{10} кожний вибраний з водню, метилу і фтору;

R^{11} являє собою водень, фтор, хлор або метил;

R^{12} являє собою водень або фтор;

R^{13} являє собою водень або фтор; і

35 R^{14} вибраний з водню, метилу і фтору; або

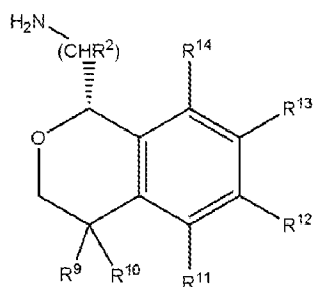
R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол.

35. Сполука за п. 34 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою метил.

36. Сполука за п. 34 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^9 і R^{10} обидва являють собою водень.

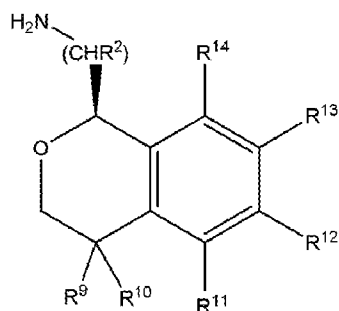
40 37. Сполука за п. 34 або її фармацевтично прийнятна сіль, де тільки один з R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{14} є відмінним від водню, або де R^{13} і R^{14} утворюють конденсований 1,3-діоксол і обидва R^{11} і R^{12} являють собою водень.

38. Сполука за п. 34, де C(1) ізохроману має абсолютну конфігурацію:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

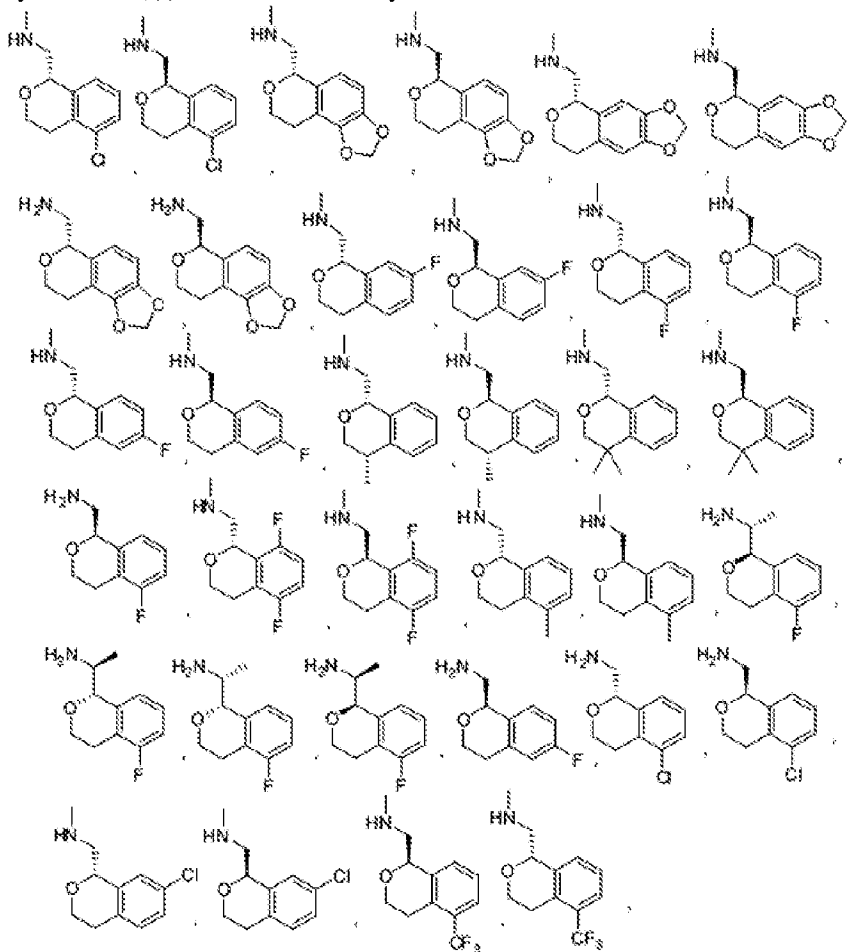
39. Сполука за п. 34, де C(1) ізохроману має абсолютну конфігурацію:

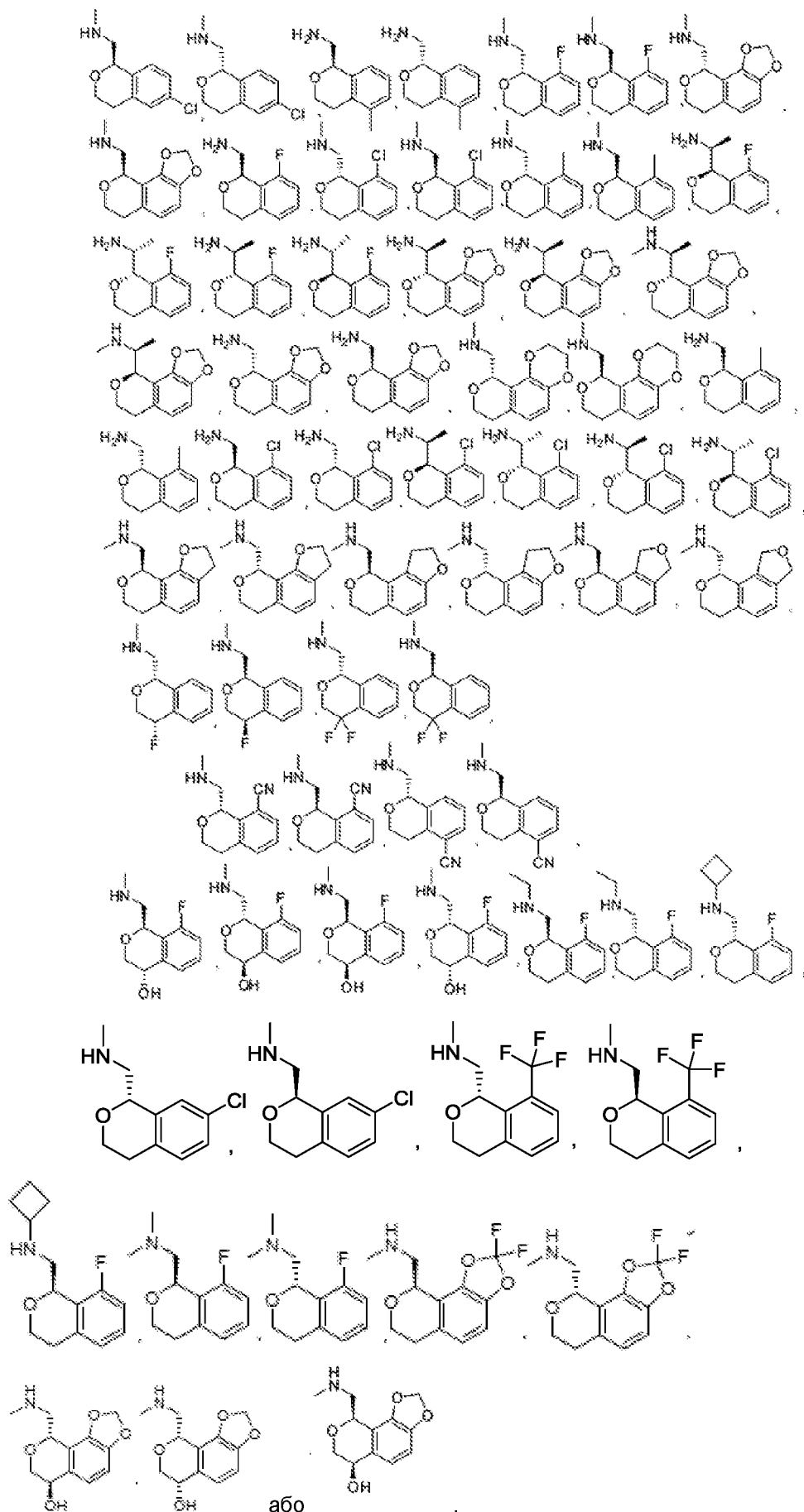


5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

40. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де будь-яка сусідня пара R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁴ може утворювати конденсоване 1,3-діоксольне, дигідро-1,4-діоксинове або дифтор-1,3-діоксольне кільце.

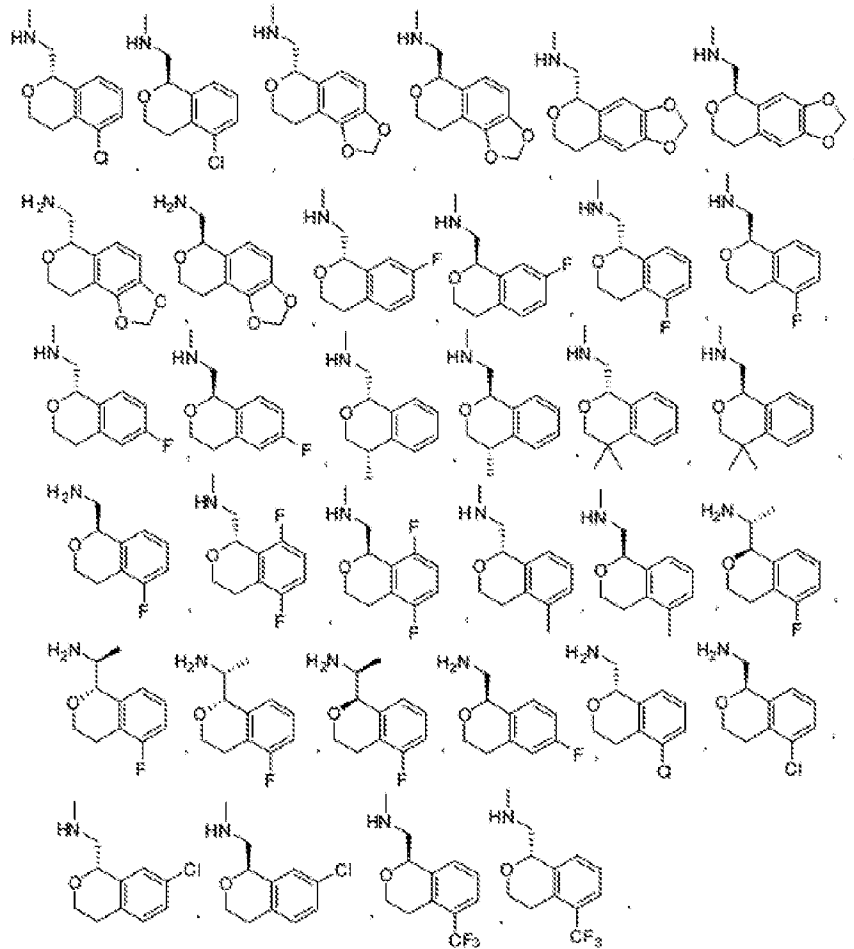
41. Сполука за п. 1, де зазначена сполука являє собою:

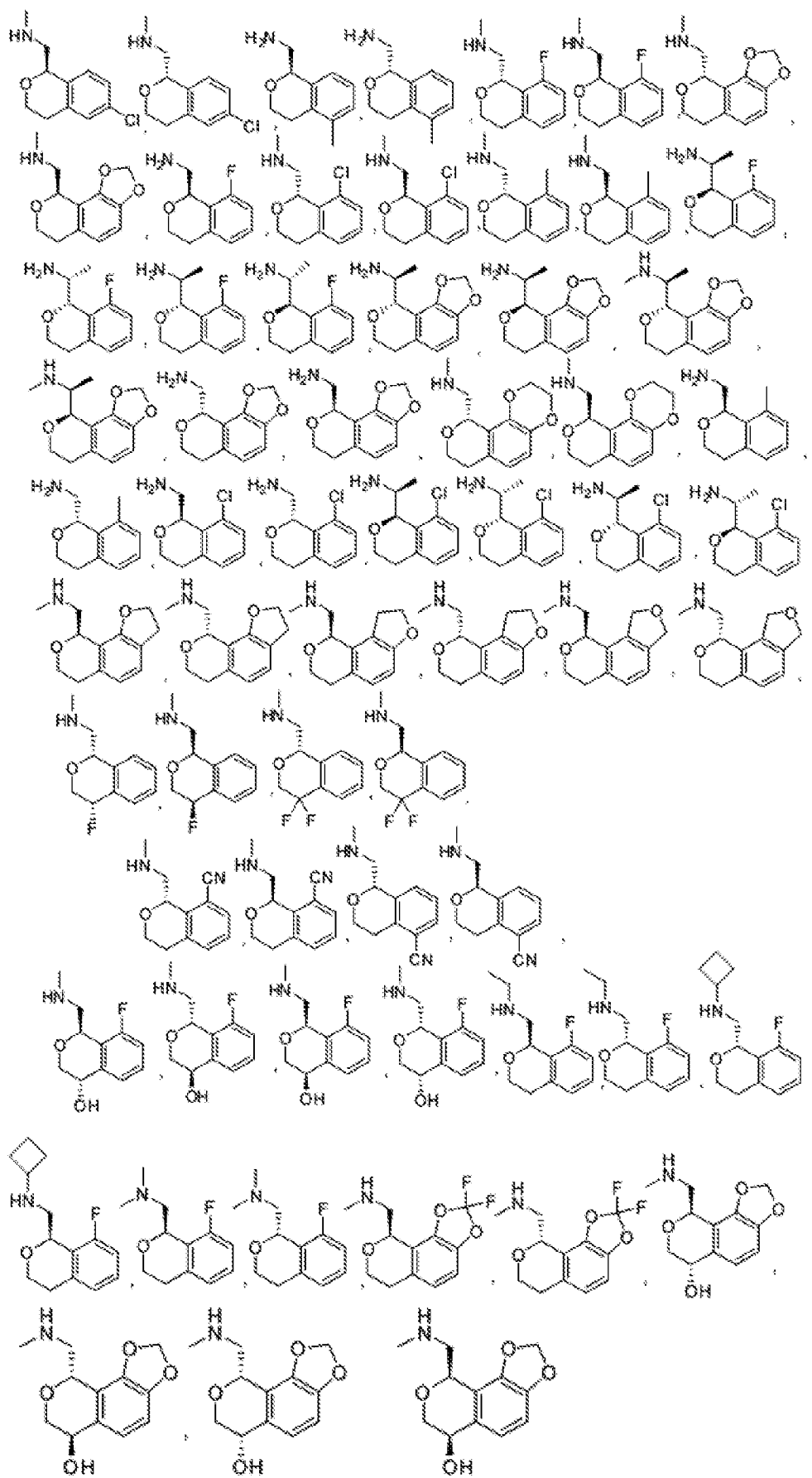




5 або її фармацевтично прийятна сіль.

42. Сполука за п. 1, де зазначена сполука являє собою:

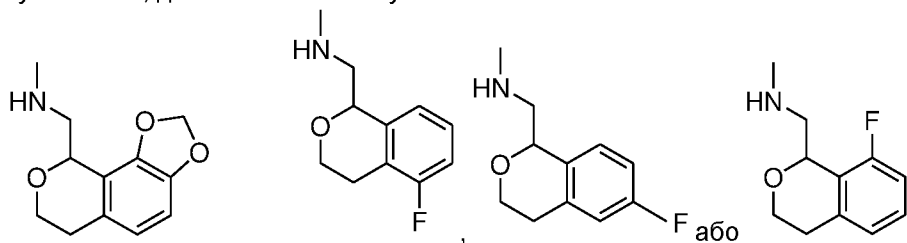




або

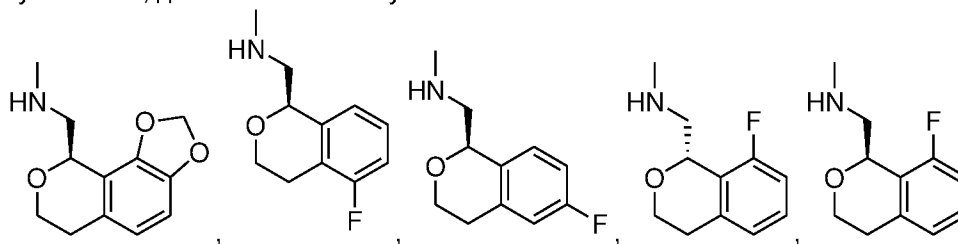
або її фармацевтично прийнятна сіль.

43. Сполука за п. 1, де зазначена сполука являє собою:



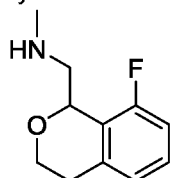
або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

44. Сполука за п. 1, де зазначена сполука являє собою:



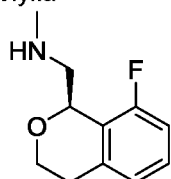
або її фармацевтично прийнятна сіль.

45. Сполука



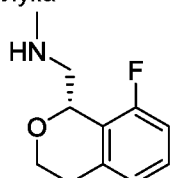
або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер.

46. Сполука



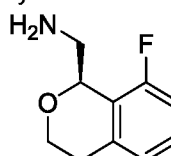
або її фармацевтично прийнятна сіль.

47. Сполука



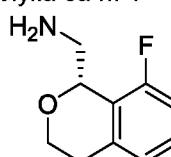
або її фармацевтично прийнятна сіль.

48. Сполука за п. 1



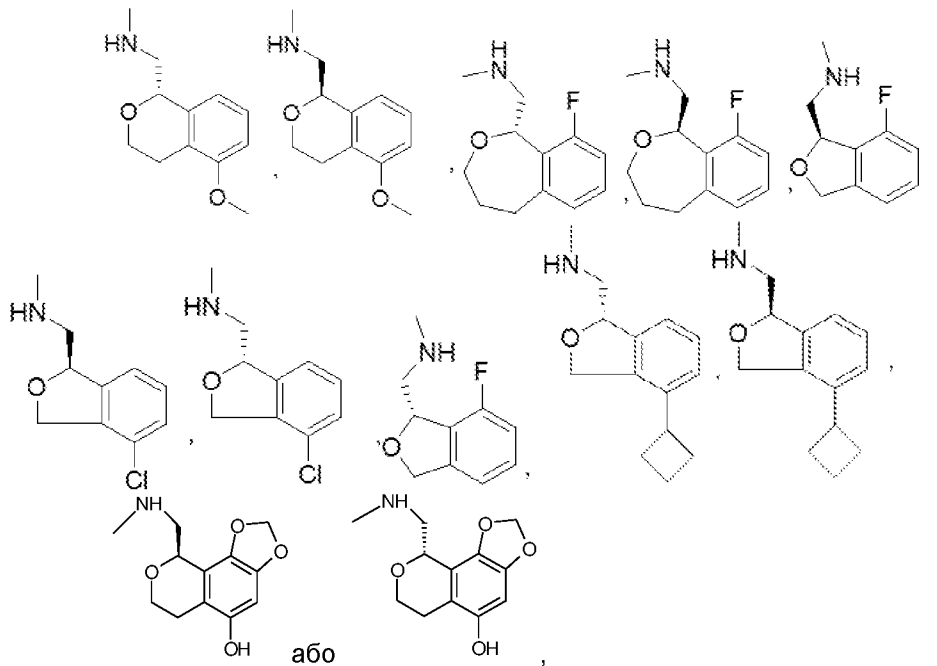
або її фармацевтично прийнятна сіль.

49. Сполука за п. 1



або її фармацевтично прийнятна сіль.

50. Сполука, вибрана з:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

51. Композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-50 і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або середовище.
52. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-50 для застосування у лікуванні неврологічного або психіатричного захворювання або розладу у суб'єкта, який цього потребує.
53. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 52, де неврологічне або психіатричне захворювання або розлад вибрано з розладу настрою, тривоги/тривожного розладу, депресії/депресивного розладу, деменції, збудження, агресії, obsесивно-компульсивного розладу і споріднених розладів, антисоціальної поведінки, розладу спонукання і поведінки, хвороби Альцгеймера, хвороби Альцгеймера із збудженням, хвороби Альцгеймера з агресією або хвороби Альцгеймера із збудженням і агресією, когнітивного розладу, нейрокогнітивного розладу, нейрокогнітивного розладу з поведінковими та психологічними симптомами, психозу/психотичного розладу, залежності від психоактивних речовин, адикції/адиктивної поведінки, порушення рухів, розладу поведінки, судом, запаморочення, епілепсії, збудження, агресії, нейродегенеративного розладу, нетримання сечі, ушкодження нейронів, блювання, розладу сну, когнітивного порушення, інсульту, синдрому Дауна або фетального алкогольного синдрому.
54. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 53, де неврологічне або психіатричне захворювання або розлад вибрано із шизофренії, шизофреноформного розладу, шизоафективного розладу, маревного розладу, короточасного психотичного розладу, індукованого психотичного розладу, психотичного розладу через загальний стан здоров'я, психотичного розладу, викликаного речовиною або лікарським засобом, психотичного розладу, психозу, пов'язаного з афективними розладами, короточасного реактивного психозу, шизоафективного психозу, розладу "шизофренічного спектра", захворювання, пов'язаного з психозом, позитивних, негативних і когнітивних симптомів шизофренії, інших психозів, деменції, делірію, амнестичних розладів, вікового зниження когнітивних функцій, когнітивних порушень, порушення пізнання, гострого стресового розладу, агорафобії, генералізованого тривожного розладу, панічної атаки, панічного розладу, посттравматичного стресового розладу, тривожного розладу, викликаного розлукою, соціальної фобії, специфічної фобії, тривожного розладу, викликаного вживанням психоактивних речовин, тривоги через загальний стан здоров'я, селективного мутизму, панічного розладу, тривожного розладу, пов'язаного із захворюванням, соціального (прагматичного) комунікативного розладу, іншого специфічного тривожного розладу, неуточненого тривожного розладу; розладу, спорідненого стресу, порушення адаптації, делірію, викликаного вживанням психоактивних речовин, персистуючої деменції, персистуючого амнестичного розладу, психотичного розладу або тривожного розладу, гострої шизофренії, хронічної шизофренії, NOS шизофренії, шизоїдного розладу особистості, шизотипового розладу особистості, каталепсії, кататонії, дисоціативного розладу особистості, параноїдного розладу особистості, психотичної депресії, дезінтегративного розладу (синдром

Геллера), дезінтегративного психозу, дисоціативної амнезії, розладу, який проявляється соматичними симптомами, психозу Паркінсона, збуджувального психозу, синдрому Туретта і органічного або NOS психозу, переносимості, залежності або відмови від психоактивних речовин, розладу прийому їжі, біполярного розладу, уніполярної депресії, сезонної депресії, післяпологової депресії, атипової депресії, кататонічної депресії, вікової депресії, ендогенної депресії, меланхолійної депресії, перинатальної депресії, психогенної депресії, хронічної депресії, депресії, пов'язаної з іншим захворюванням або розладом, передменструального синдрому (PMS), дисфоричного розладу пізньої лютеїнової фази (PDD), розладу настрою через загальний стан здоров'я, розладу настрою, викликаного вживанням психоактивних речовин; розладу уваги, навчання і розвитку, тремору, дискінезії, дистонії, тики, дисфонії, атаксії, міоклонусу, есенціального тремору, пізньої дискінезії, синдрому неспокійних ніг, синдрому Туретта, множинної системної атрофії, розсіяного склерозу, хвороби Гантінгтона, хвороби Паркінсона, атипового паркінсонізму; пошкодження очей, ретинопатії або дегенерації жовтої плями ока, шуму у вухах, порушення слуху, втрати слуху, набряку мозку; безсоння, порушеного сну, зміни часових поясів, гіперсомнії, катаплексії, апное уві сні, обструктивного апное уві сні, розладу "швидкого сну", синдрому неспокійних ніг, синдрому періодичних рухів кінцівок, розладу циркадного ритму сну, дисанії, лунатизму, нічних кошмарів, нічного нетримання сечі, розладу сну з швидким рухом очей, розладу сну, пов'язаного зі позмінною роботою, надмірної денної сонливості, розладу, пов'язаного з порушенням 24-годинного циклу сон-неспанья, паралічу сну, нарколепсії, порушення регуляції настрою, великого депресивного розладу, персистентного депресивного розладу (дистимії), депресії, стійкої до лікування, депресивного розладу, викликаного вживанням психоактивних засобів/лікарських засобів, депресивного розладу в результаті іншого захворювання, іншого специфічного депресивного розладу, неуточненого депресивного розладу; збудження і/або агресії при хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона та/або аутизмі, дисморфофобії, розладу, пов'язаного з накопиченням, трихотиломанії, екскавіації, виключно-опозиційного розладу, інтермітувального експлозивного розладу, розладу поведінки, антисоціального розладу особистості, піроманії, клептоманії, інших специфічних антисоціальних розладів, неуточнених антисоціальних розладів, розладів спонукання і поведінки.

55. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 54, де неврологічне або психіатричне захворювання або розлад вибрано з параноїдної шизофренії, гебефренічної шизофренії, кататонічної шизофренії, недиференційованої шизофренії, шизоїдного розладу особистості, шизотипового розладу особистості, глибокої депресії, посттравматичного стресового синдрому, семантичної деменції, лобно-скроневої деменції, деменції з депресивними ознаками, хронічної, підкоркової деменції, деменції з тільцями Леві, комплексу паркінсонізм-ALS деменція, деменції, пов'язаної з хворобою Альцгеймера, ішемією, мультіінфарктної деменції, травми, проблем з судинами, інсульту, ВІЛ, хвороби Паркінсона, хвороби Гантінгтона, синдрому Дауна, хвороби Піка, хвороби Крейтцфельда-Якоба, перинатальної гіпоксії або зловживання психоактивними речовинами; порушення дофамінового сигнального шляху, дисфункції базальних гангліїв, розрегульованої рухової активності, порушення функціонування префронтальної кори, реактивного розладу прихильності, розгальмованого розладу соціалізації, ожиріння, нервової булімії, пікацизму, компульсивних розладів харчової поведінки; біполярного розладу I типу, біполярного розладу II типу, циклотимічного розладу, біполярних і споріднених розладів, викликаних вживанням психоактивних речовин/лікарських засобів, біполярних і споріднених розладів в результаті іншого патологічного стану, іншого специфічного біполярного і спорідненого розладу, неуточнених біполярних і споріднених розладів, аутистичного розладу, розладів аутистичного спектра, розладів уваги, синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ), неускладненої забудькуватості, порушення навчання в дитинстві, специфічних порушень навчання, порушень інтелектуального розвитку та закритої черепно-мозкової травми.

56. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-50 для застосування в лікуванні нейропсихіатричних і поведінкових симптомів при неврологічному захворюванні або розладі у суб'єкта.

57. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 56, де вказане неврологічне захворювання або розлад вибрано з депресії, зловживання або залежності від психоактивних речовин, залежності, розладу, пов'язаного з інтернет-іграми, розладу харчової поведінки, розладу поведінки, судом, запаморочення, епілепсії, збудження, агресії, нейродегенеративного захворювання, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, дискінезії, хвороби Гантінгтона, деменції, передменструальної дисфорії, синдрому дефіциту уваги, розладу дефіциту уваги з гіперактивністю, гіперкінетичного синдрому, аутизму, розладу

аутистичного спектра, obsесивно-компульсивного розладу, болю, фіброміалгії, мігрені, когнітивного порушення, порушення рухів, синдрому неспокійних ніг, розсіяного склерозу, первинно-прогресуючого розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, хвороби Гантінгтона, дискінезії, розсіяного склерозу, розладу сну, апное уві сні, нарколепсії, надлишкової денної сонливості, зміни часових поясів, сонливості як побічного ефекту прийому лікарських засобів, безсоння, сексуальної дисфункції, гіпертензії, блювання, хвороби Леш-Найхена, хвороби Вільсона, синдрому Ретта і хореї Гантінгтона.

58. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 56, де вказаний симптом вибраний із зниження когнітивних функцій або доменів когнітивних функцій, дефіциту уваги, дезорганізованого мислення, повільного мислення, труднощів в розумінні, поганій концентрації, порушення рішення проблем, поганій пам'яті, труднощів у вираженні думок, труднощів в інтеграції думок, почуттів і поведінки, труднощів з гасінням думок, що не стосуються справи, дефіциту дофаміну, тремору, дискінезії, дистонії, тиків, дисфонії, атаксії, міоклонусу, біполярного розладу, сезонного афективного розладу, когнітивного розладу, розладу, пов'язаного зі сном, розладів сну, які викликані психіатричними захворюваннями, синдрому хронічної втоми, тривоги, obsесивно-компульсивного розладу, постклімактеричних вазомоторних симптомів, нейродегенеративного захворювання, маніакального розладу, дистимічного розладу, ожиріння, старечого недоумства, хвороби Альцгеймера з раннім початком, деменції типу Альцгеймера, втрати когнітивних функцій, втрати пам'яті, амнезії/амнетичного синдрому, порушення свідомості, коми, зниження уваги, порушення мовлення, агнозії, афазії, апраксії, легкого когнітивного порушення (MCI), м'якої забудькуватості, м'якого нейрокогнітивного розладу, серйозного нейрокогнітивного розладу, нейрокогнітивного розладу в результаті захворювання, хвороби Бінсвангера (підкоркової лейкоенцефалопатії), синдрому Капгра, болю, мігрені або головного болю при мігрені, сексуальної дисфункції, порушення нічного сну/фрагментованого сну, пов'язаного з нарколепсією або іншими захворюваннями, сонного паралічу, пов'язаного з нарколепсією або іншими захворюваннями; гіпнотичних і гіпнопомпичних галюцинацій, пов'язаних з нарколепсією або іншими захворюваннями; надмірної денної сонливості, пов'язаної з нарколепсією, апное уві сні або розладу, пов'язаного з позмінною роботою, і інших захворювань, акінезії, акінетико-ригідних синдромів, дискінезії, дистонії, епілепсії, судом, апатії, депресії, когнітивного порушення, психозу, агресії, збудження, поганого самоконтролю і порушень сну; порушень сприйняття, змісту думок, настрою або поведінки, підвищеного або дратівливого настрою, гіперактивності, грандіозності, зниження потреби у сні, стрибкоподібних думок і психозу, ангедонії, сумного настрою, безнадійності, низької самооцінки, зниження концентрації уваги, летаргії, фазового прогресування і розвитку і/або погіршення соціальної поведінки і професійних можливостей, психотичних симптомів, розладів змісту думок, порушень психіки; розладів сприйняття, емоцій, самосприйняття, намірів, імпульсів і/або міжлюдських відносин; психомоторних розладів, страху, неспокою, хвилювання, поведінки уникнення, когнітивних думок, пригніченого настрою (смуток), поганій концентрації, безсоння, втоми, порушення апетиту, надмірної провини і думок про самогубство.

59. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 58, де

а) зазначені когнітивні функції і домени когнітивних функцій вибрані з робочої пам'яті, уваги і пильності, вербального навчання і пам'яті, зорового навчання і пам'яті, мислення та вирішення проблем;

б) вказаний розлад, пов'язаний зі сном, вибраний з апное уві сні, безсоння, нарколепсії, катаплексії;

в) зазначена тривога вибрана із загального тривожного розладу, соціального тривожного розладу і панічного розладу; зазначені постклімактеричні вазомоторні симптоми вибрані з нападоподібного відчуття жару і нічної пітливості;

г) вказане нейродегенеративне захворювання вибране з хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, латерального аміотрофічного склерозу, первинного латерального склерозу, прогресуючої м'язової атрофії, прогресуючого бульбарного (атрофічного) паралічу, псевдобульбарного синдрому, спінальної м'язової атрофії, хвороби Галлервордена-Шпатца, хвороби Зейтельбергера (дитячої нейроаксональної дистрофії), адренолейкодистрофії, хвороби Александера, аутосомно-домінантної атаксії мозочка (ADCA), істинної вегетативної недостатності (синдрому Бредбері-Егглстон), синдрому CADASIL і неврональних цероїд-ліпофусцинозних розладів;

е) вказаний нейрокогнітивний розлад в результаті захворювання вибране з хвороби Гантінгтона, хвороби Паркінсона, пріонової хвороби, черепно-мозкової травми, ВІЛ або СНІД;

ф) зазначений біль вибраний з невропатичного болю, невропатичного болю, що

супроводжується підвищеною чутливістю, запального болю, гострого болю, ноцицептивного болю, болю при артриті, болю при ревматоїдному артриті, остеоартриті, болю в суглобах, м'язово-скелетного болю в спині, болю, дорсалгії, випинання диска, болю в стегні, вісцерального болю, головного болю, тензійного головного болю, гострого тензійного головного болю, хронічного тензійного головного болю, хронічного кластерного головного болю, звичайної мігрені, класичної мігрені, кластерного головного болю, змішаного головного болю, посттравматичного головного болю, головного болю при напруженні очей, короточасного одностороннього невралгічного головного болю (SUNCT), синдрому SUNCT, оперізуючого лишаю, гострого оперізуючого лишаю, оперізуючого герпесу, постгерпетичної невралгії (оперізуючого лишаю), каузалгії, центрального болю, центрального больового синдрому, хронічного болю в спині, невралгії, синдрому невропатичного болю, невропатії, діабетичної невропатії, невропатії, пов'язаної з діабетом, діабетичної невралгії, фіброзиту, периферичної невропатії, викликаній хіміотерапією, захворювання периферичних нервів, периферичної невропатії, невралгії, травми нерва, комплексного регіонального больового синдрому, компресійної невропатії, черепно-лицьового болю, хронічного болю в суглобах, хронічного болю в колінах, хронічного больового синдрому, болі при раку, невралгії трійчастого нерва, тригемінальної невралгії, рефлекторної симпатичної каузалгії, больової периферичної невропатії, травми спинного нерва, арахноїдиту, болю в спині, синдрому Бернхардта-Рота (невралгії латерального шкірного нерва стегна), синдрому зап'ястного каналу, синдрому спинномозкової рідини, хвороби Шарко-Марі-Тута, спадкової моторної і сенсорної невропатії, перонеальної м'язової атрофії, кластерного синдрому, куприкового больового синдрому, компартментного синдрому, дегенеративного захворювання міжхребцевих дисків, синдрому невдало оперованого хребта, геніто-тазового розладу/порушення проникнення, подагри, запального болю, поперекової радикулопатії, невроми (болісного шраму), болю, пов'язаного з розсіяним склерозом, дисфункції тазової діафрагми, фантомного болю в кінцівці, синдрому грушоподібного м'яза, психогенного болю, корінцевого больового синдрому, синдрому Редера, рефлекторного болю, синдрому рефлекторної симпатичної дистрофії, попереково-крижового радикуліту, болю при попереково-крижовому радикуліті, сколіозу, грижі міжхребцевого диска, соматичного болю, стенозу хребетного каналу, синдрому скутої людини/синдрому м'язової скутості, болю кукси, симпатично підтримуваного болю, синдрому Толоса-Ханта, травми хлеста або болю, пов'язаного з хворобою Лайма;

г) зазначена сексуальна дисфункція вибрана із сексуальної дисфункції, викликаній психологічними і/або фізіологічними факторами, еректильної дисфункції, передчасної еякуляції, сухості піхви, відсутності сексуального збудження, неможливості отримати оргазм і психосексуальної дисфункції;

h) зазначені акінезії і акінетико-ригідні синдроми вибрані з хвороби Паркінсона, медикаментозного паркінсонізму, постенцефалічного паркінсонізму, вторинного паркінсонізму, синдромів паркінсонізму плюс, атипичного паркінсонізму, ідіопатичного паркінсонізму, прогресуючого над'ядерного паралічу, множинної системної атрофії, кортикобазальної дегенерації, комплексу паркінсонізм-ALS деменція і кальцифікації базальних гангліїв, паркінсонізму, викликаного лікарським засобом, синдрому Жилия де ла Туретта, епілепсії, м'язових спазмів і розладів, асоційованих з м'язовою спастичністю і слабкістю;

і) зазначені дискінезії і дистонії вибрані з дискінезії, викликаній лікарським засобом, тремору, хореї, міоклонусу, тиків, генералізованої дистонії, ідіопатичної дистонії, медикаментозної дистонії, симптоматичної дистонії, пароксизмальної дистонії, фокальної дистонії, блефароспазму, оромандибулярної дистонії, судомної дисфонії, спазматичної кривошиї, аксіальної дистонії, дистонічного графоспазму, геміплегічної дистонії, стереотипних порушень рухів, персистуючого (хронічного) порушення рухів, порушення рухів, викликаного прийомом лікарського засобу, психогенних порушень рухів, порушення рухів, викликаного вживанням психоактивних засобів або лікарських засобів, екстрапірамідних порушень рухів, гіперкінетичних порушень рухів, гіпокінетичних порушень рухів, альтернуючої геміплегії, синдрому Ангельмана, хвороби Галлервордена-Шпатца, атаксії, прогресуючого мозочкового тремору, атаксії-телеангіктазії (синдрому Луї-Бара), атаксії Фридрейха, спадкової спінальної атаксії, спадкового спінального склерозу, хвороби Мачадо-Джозефа, спіноцеребелярної атаксії, прогресуючої міоклонічної атаксії, атетозу, балізму, блефароспазму (сіпання очей), дитячого церебрального паралічу, пізньої дистонії, пізньої дискінезії, ідіопатичної торсійної дистонії, торсійної дистонії, фокальної дистонії, ідіопатичної сімейної дистонії, ідіопатичної несімейної дистонії, цервікальної дистонії (спастичної кривошиї), первинної дистонії, орофациальної дистонії, диспраксії, бульбоспінальної м'язової атрофії (хвороби Кеннеді), синдрому Шай-Драгера і синдрому м'язової скутості (синдрому скутої людини);

ж) зазначені епілепсія і судоми вибрані з абдомінальної епілепсії, малого епілептичного нападу, набутої епілепсії, набутої епілептиформної афазії, синдрому Екарда, хвороби Альперса, синдрому Альперса-Гуттенлохера, синдрому Ангельмана, доброякісної фокальної епілепсії, доброякісної фокальної епілепсії дитинства, доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії, доброякісної роландичної епілепсії (BRE), CDKL5 розладу, дитячої абсансної епілепсії, прогресуючого мозочкового тремору, синдрому Дузе, синдрому Драве, дискогнітивних вогнищевих судом, епілепсії з великим епілептичним нападом, епілепсії з міоклонічним абсансом, епілептичної геміплегії, фебрильних нападів, фокального епілептичного нападу, лобової епілепсії, генералізованих тоніко-клонічних судом, генетичної епілепсії, синдрому дефіциту Glut1, гіпоталамової гамартоми, ідіопатичної епілепсії, генералізованої ідіопатичної епілепсії, ідіопатичної локальної епілепсії, ідіопатичної парціальної епілепсії, ідіопатичних судом, ювенільної абсанс-епілепсії, ювенільної міоклонічної епілепсії, хвороби Лафора, прогресуючої міоклонічної епілепсії Лафора, синдрому Ландау-Клефнера, синдрому Лассюєра-Грема-Літтла, синдрому Леннокса, синдрому Леннокса-Гасто, клінічно рефрактерної епілепсії, 15 мезіально-скроневого склерозу, міоклонічних судом, епілепсії новонароджених, епілепсії потиличної частини, синдрому Отахара, синдрому Панайотопулоса, епілепсії тім'яної частини, PCDH19 епілепсії, світлочутливої епілепсії, прогресуючої міоклонічної епілепсії, енцефаліту Расмуссена, синдрому Расмуссена, рефрактерної епілепсії, судомного розладу, епілептичного статусу, синдрому Стерджен-Вебера, симптоматичної генералізованої епілепсії, 20 симптоматичної парціальної епілепсії, ТВСК-пов'язаного ID синдрому, епілепсії скроневої частки, судом скроневої частки, тоніко-клонічних судом, синдрому Веста, тремору, мозочкового тремору, тремору, пов'язаного з відтоком від мозочка, інтенційного тремору, есенціального тремору, доброякісного есенціального тремору, тремору при хворобі Паркінсона і постурального тремору, викликаного прийомом лікарського засобу;

к) зазначені розлади сприйняття, змісту думок, настрою або поведінки вибрані з марення, галюцинацій, збудження, фізичної та/або вербальної агресії, депресії або дисфорії, тривоги, апатії або байдужості, розкутості, рухових порушень, імпульсивності, дефіциту уваги і виконавчої дисфункції; і

л) зазначені психотичні симптоми вибрані з множинного, фрагментарного, незв'язного, неправдоподібно або просто маревого змісту, ідей переслідування, втрати асоціації, польоту уяви, непослідовності аж до незрозумілості, галюцинацій, несерйозних або неадекватних емоцій і кататонії.

60. Сполука за будь-яким із пп. 1-50 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в пригніченні швидкого сну (REM) як під час сну, так і в денний час у суб'єкта, що потребує цього.

61. Сполука за будь-яким із пп. 1-50 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в пригніченні або усуненні патологічного або надлишкового REM вночі або в денний час у суб'єкта, що потребує цього.

62. Сполука за будь-яким із пп. 1-50 або її фармацевтично прийнятна сіль, де вказана сполука є більш ніж на 90 % енантіомерно чистою.

63. Сполука за будь-яким із пп. 1-50 або її фармацевтично прийнятна сіль, де вказана сполука є більш ніж на 95 % енантіомерно чистою.

64. Сполука за п. 44 або її фармацевтично прийнятна сіль, де вказана сполука є більш ніж на 90 % енантіомерно чистою.

65. Сполука за п. 44 або її фармацевтично прийнятна сіль, де вказана сполука є більш ніж на 95 % енантіомерно чистою.

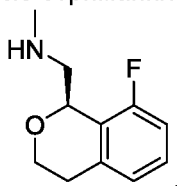
66. Сполука за п. 46 або її фармацевтично прийнятна сіль, де вказана сполука є більш ніж на 90 % енантіомерно чистою.

67. Сполука за п. 46 або її фармацевтично прийнятна сіль, де вказана сполука є більш ніж на 95 % енантіомерно чистою.

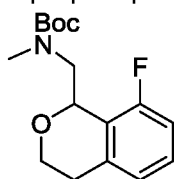
68. Сполука за п. 47 або її фармацевтично прийнятна сіль, де вказана сполука є більш ніж на 90 % енантіомерно чистою.

69. Сполука за п. 47 або її фармацевтично прийнятна сіль, де вказана сполука є більш ніж на 95 % енантіомерно чистою.

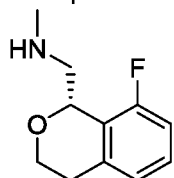
70. Спосіб отримання (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну, що має структуру:



або його фармацевтично прийнятної солі, що включає видалення захисної групи в трет-бутил((8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбаматі, що має структуру:

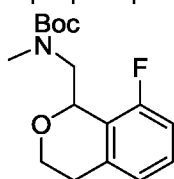


71. Спосіб отримання (S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну, що має структуру:



5

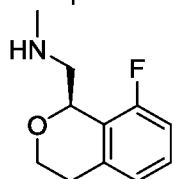
або його фармацевтично прийнятної солі, що включає видалення захисної групи в трет-бутил((8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбаматі, що має структуру:



72. Спосіб за п. 70 або 71, що додатково включає розділення (S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну і (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну.

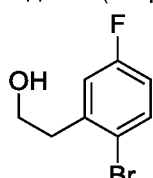
10

73. Спосіб отримання (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну, що має структуру:



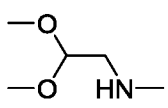
або його фармацевтично прийнятної солі, що включає:

а) взаємодію 2-(2-бром-5-фторфеніл)етанолу, що має структуру:

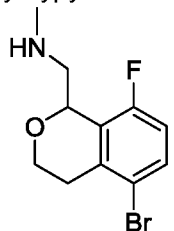


15

з 2,2-диметокси-N-метилетанаміном, що має структуру:

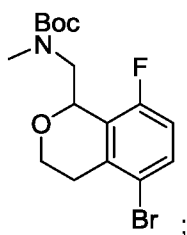


в присутності кислоти з отриманням 1-(5-бром-8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну, що має структуру:

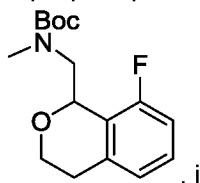


20

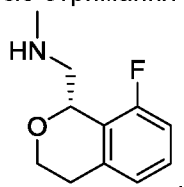
б) захист 1-((5-бром-8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату, що має структуру:



с) перетворення трет-бутил((5-бром-8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату на трет-бутил((8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат, що має структуру:

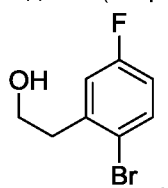


- 5 d) видалення захисту в трет-бутил((8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбаматі з отриманням (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну або його фармацевтично прийнятної солі .
74. Спосіб отримання (S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну, що має структуру:

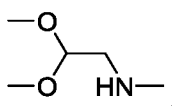


або його фармацевтично прийнятної солі, що включає:

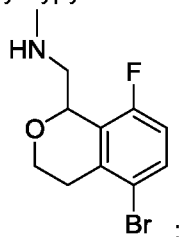
- 10 а) взаємодію 2-(2-бром-5-фторфеніл)етанолу, що має структуру:



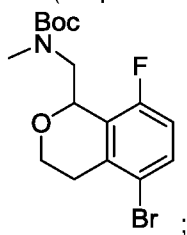
з 2,2-диметокси-N-метилетанаміном, що має структуру:



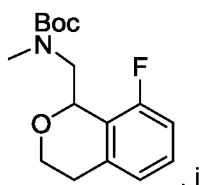
- 15 в присутності кислоти з отриманням 1-(5-бром-8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну, що має структуру:



b) захист 1-(5-бром-8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату, що має структуру:



- 20 с) перетворення трет-бутил((5-бром-8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамату на трет-бутил((8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбамат, що має структуру:



d) видалення захисту в трет-бутил((8-фторізохроман-1-іл)метил)(метил)карбаматі з отриманням (S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанаміну або його фармацевтично прийнятної солі.

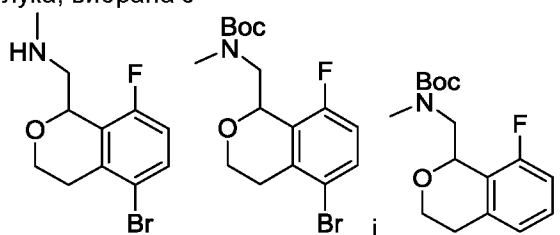
75. Сполука, що являє собою (R)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін або його фармацевтично прийнятну сіль, отримана способом за п. 70.

76. Сполука, що являє собою (R)-1- 8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін або його фармацевтично прийнятну сіль, отримана способом за п. 73.

77. Сполука, що являє собою (S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін або його фармацевтично прийнятну сіль, отримана способом за п. 71.

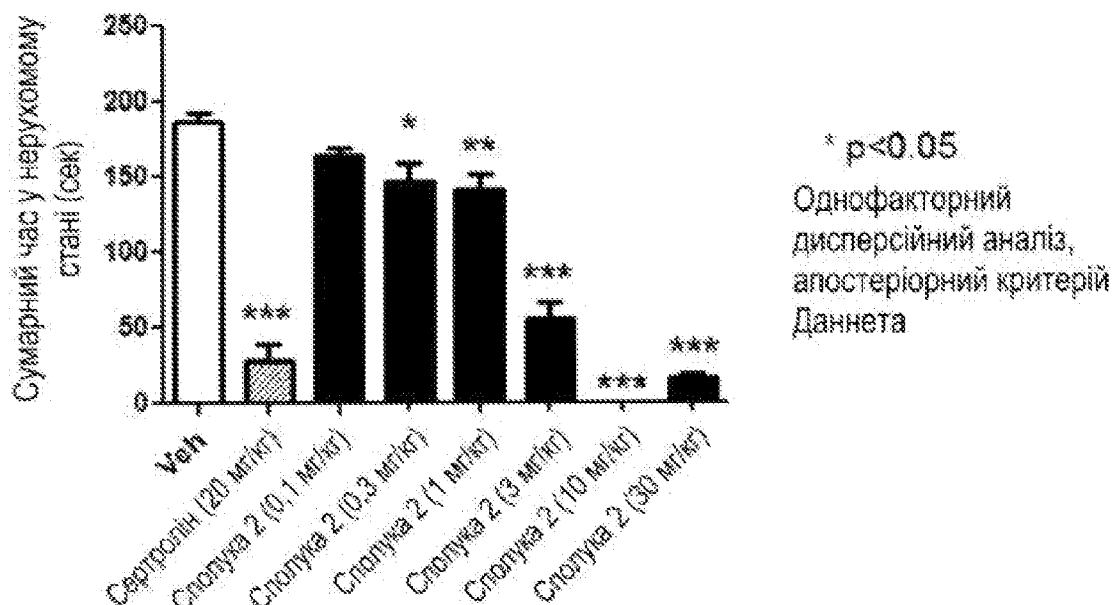
78. Сполука, що являє собою (S)-1-(8-фторізохроман-1-іл)-N-метилметанамін або його фармацевтично прийнятну сіль, отримана способом за п. 74.

79. Сполука, вибрана з



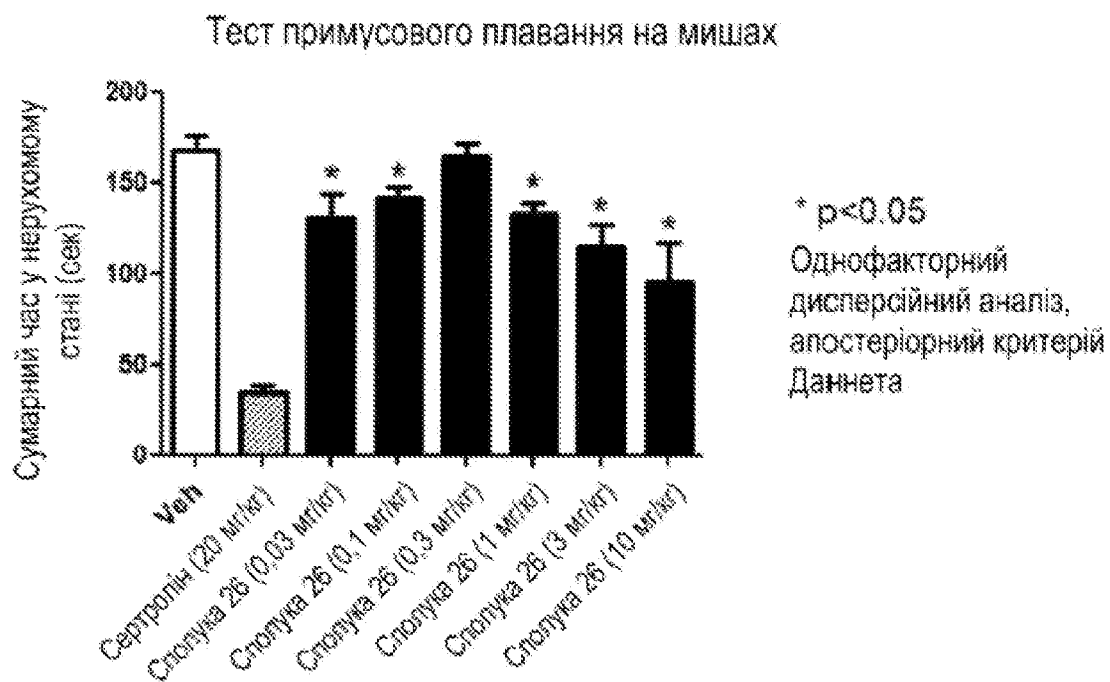
Сполука прикладу 2

Тест примусового плавання на мишах



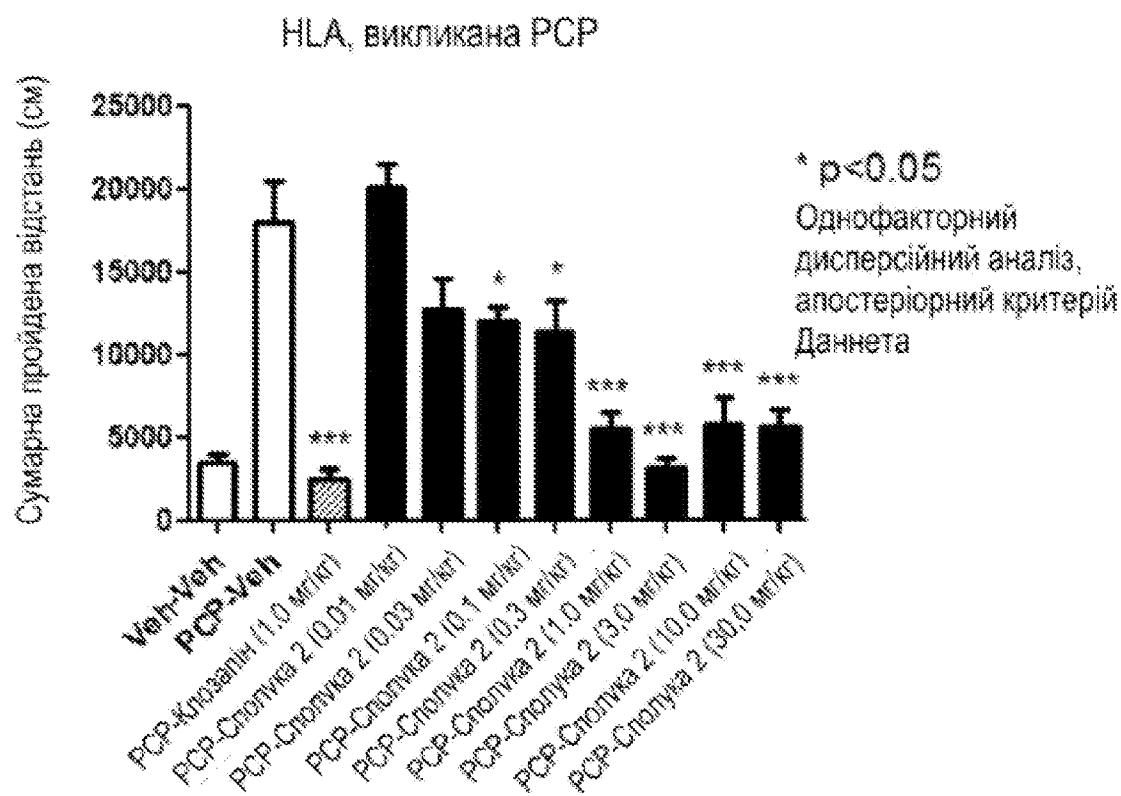
Фіг. 1а

Сполука прикладу 26

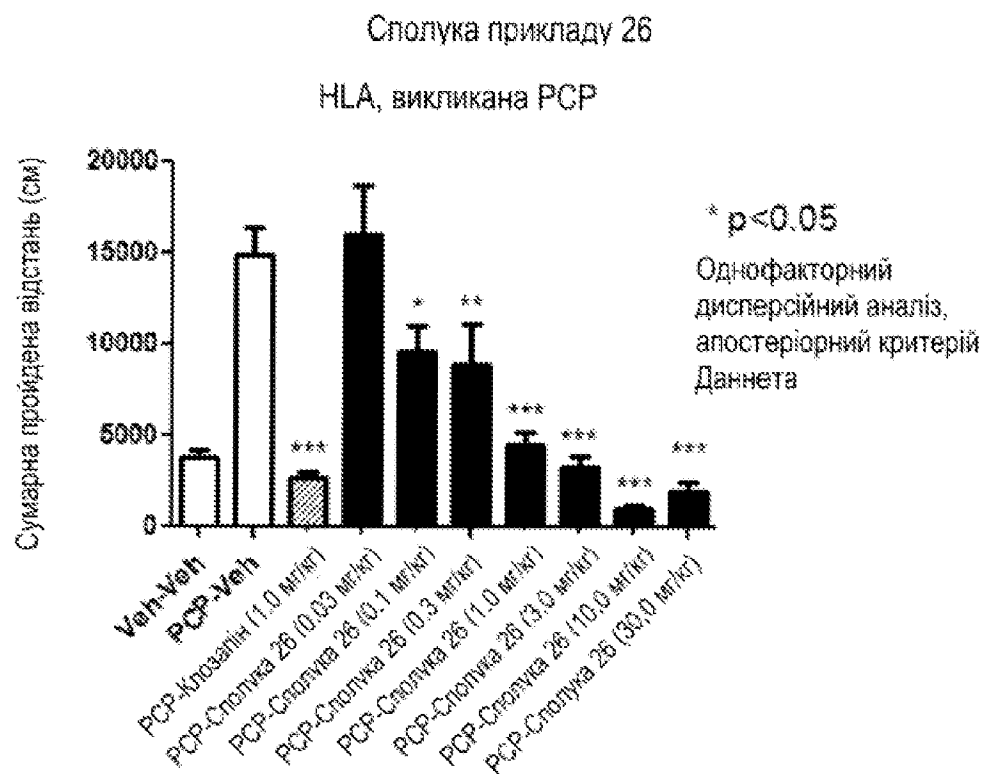


Фіг. 1b

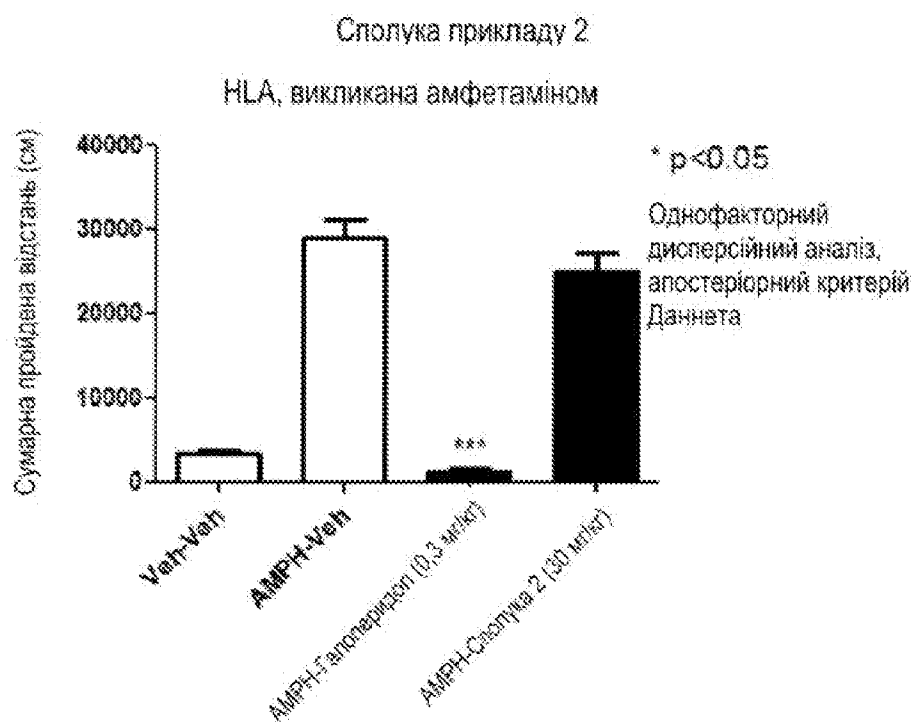
Сполука прикладу 2



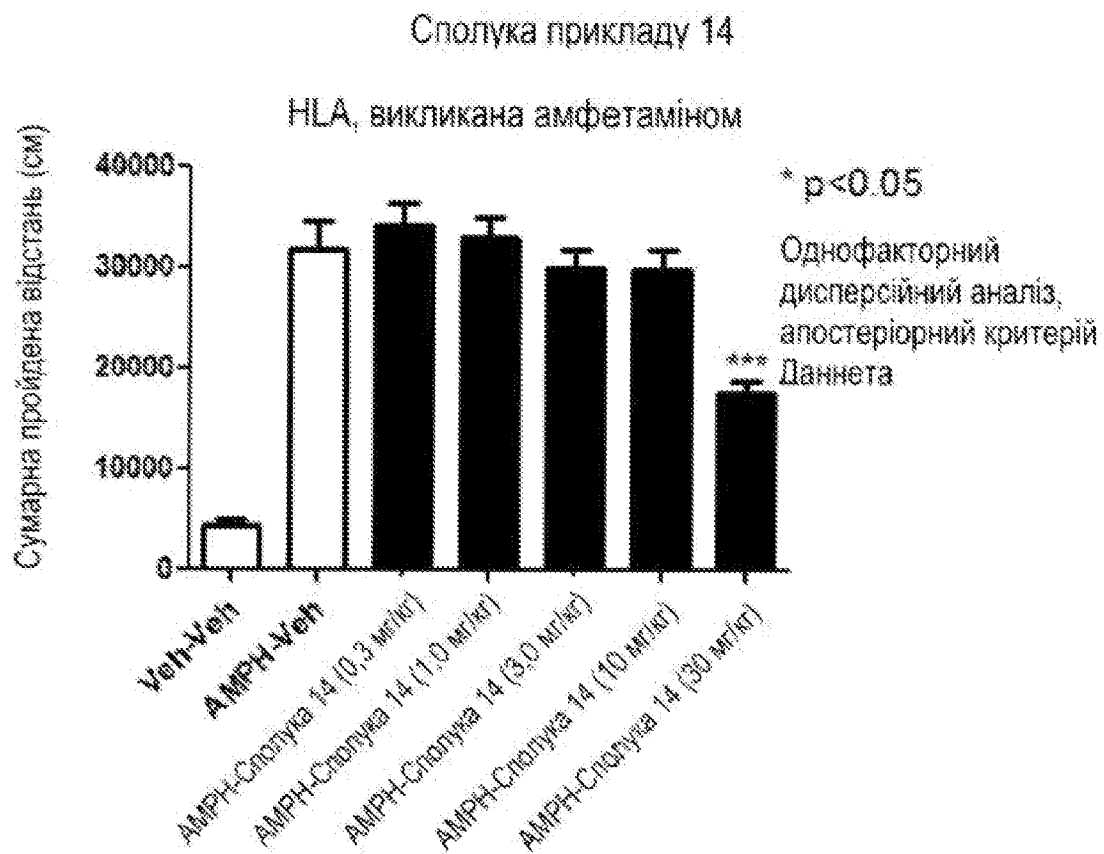
Фіг. 2а



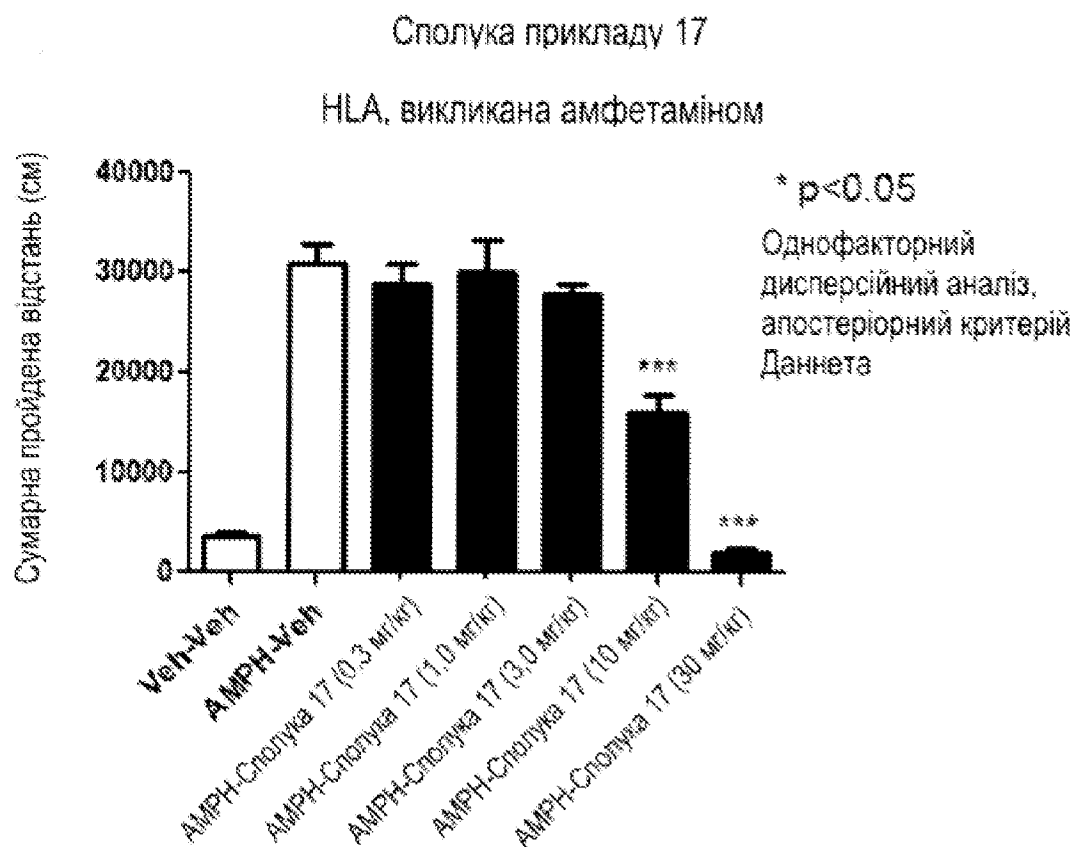
Фіг. 2b



Фіг. 3a



Фіг. 3b



Фіг. 3с

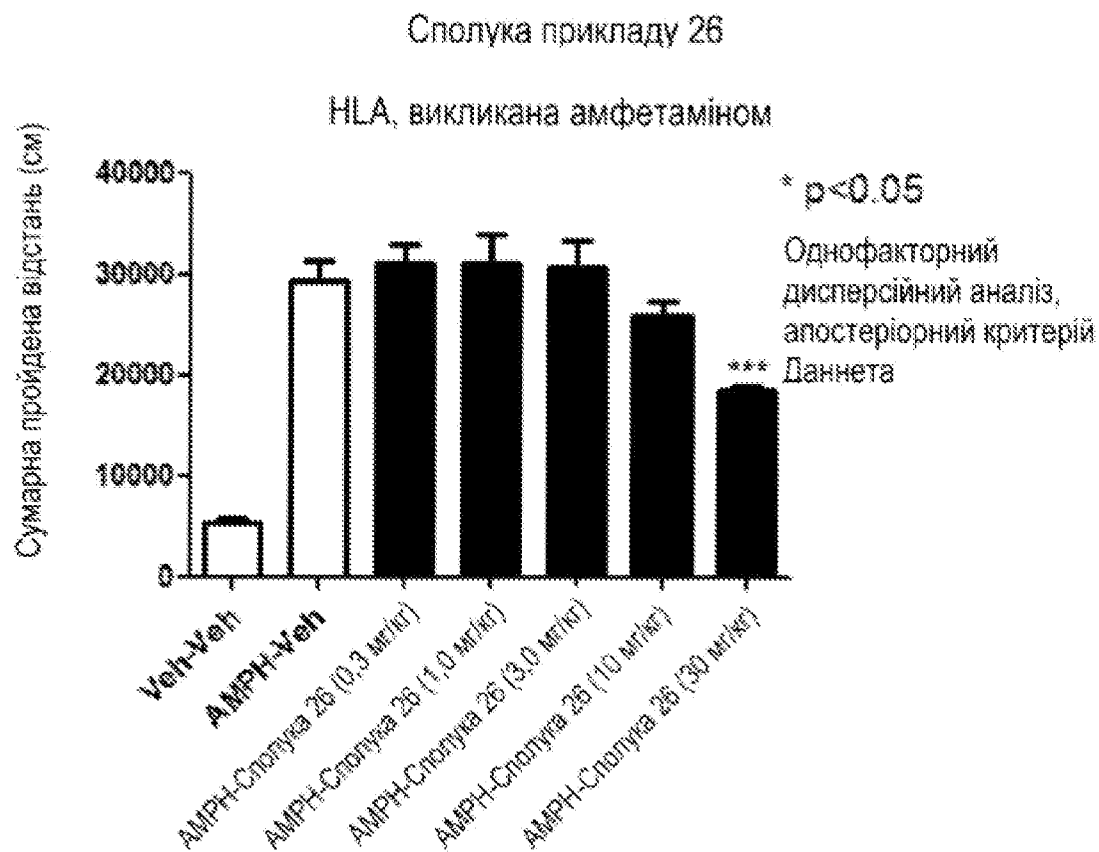
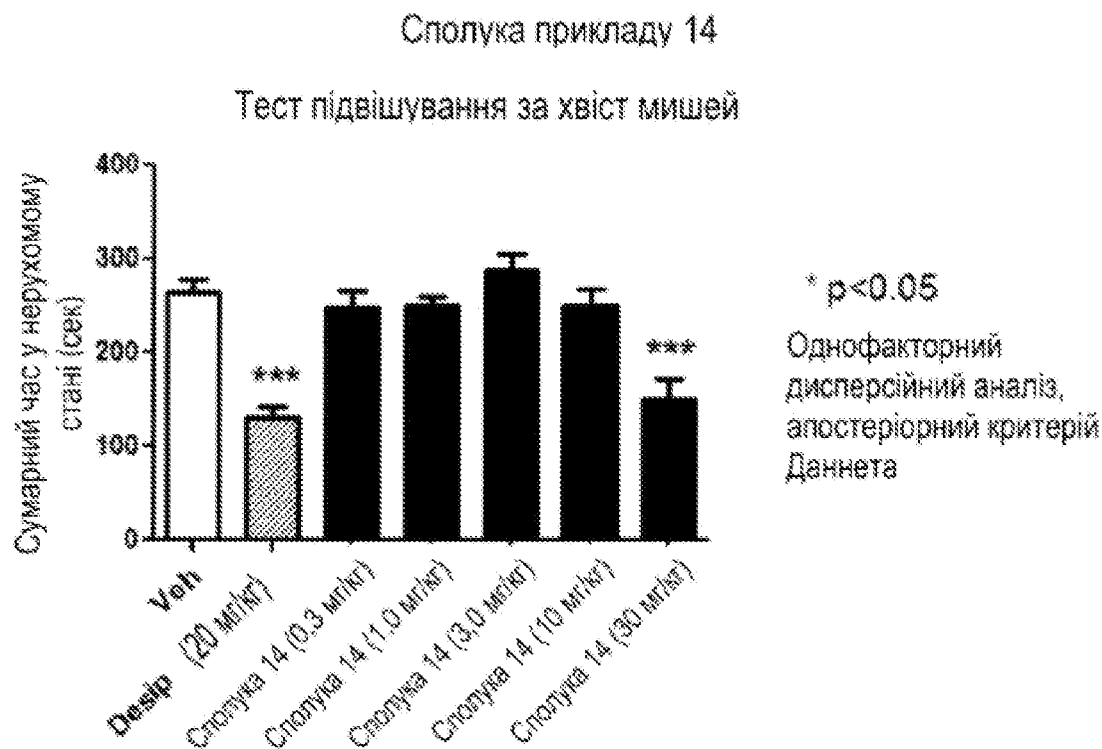
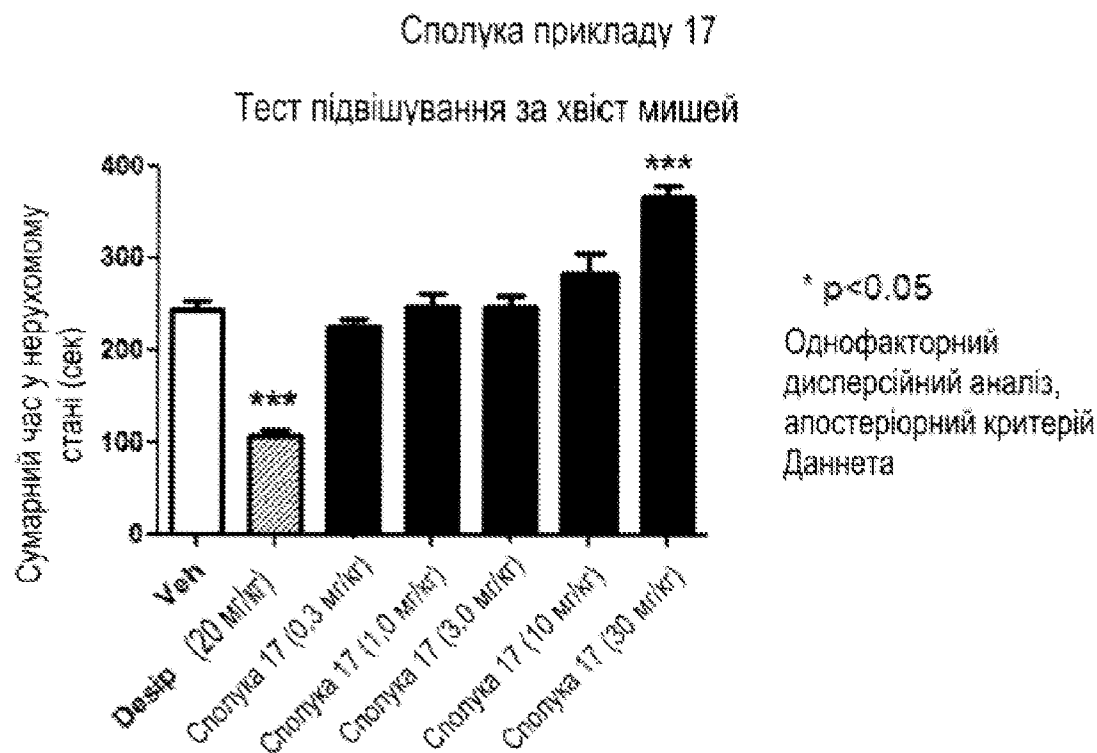


Fig. 3d

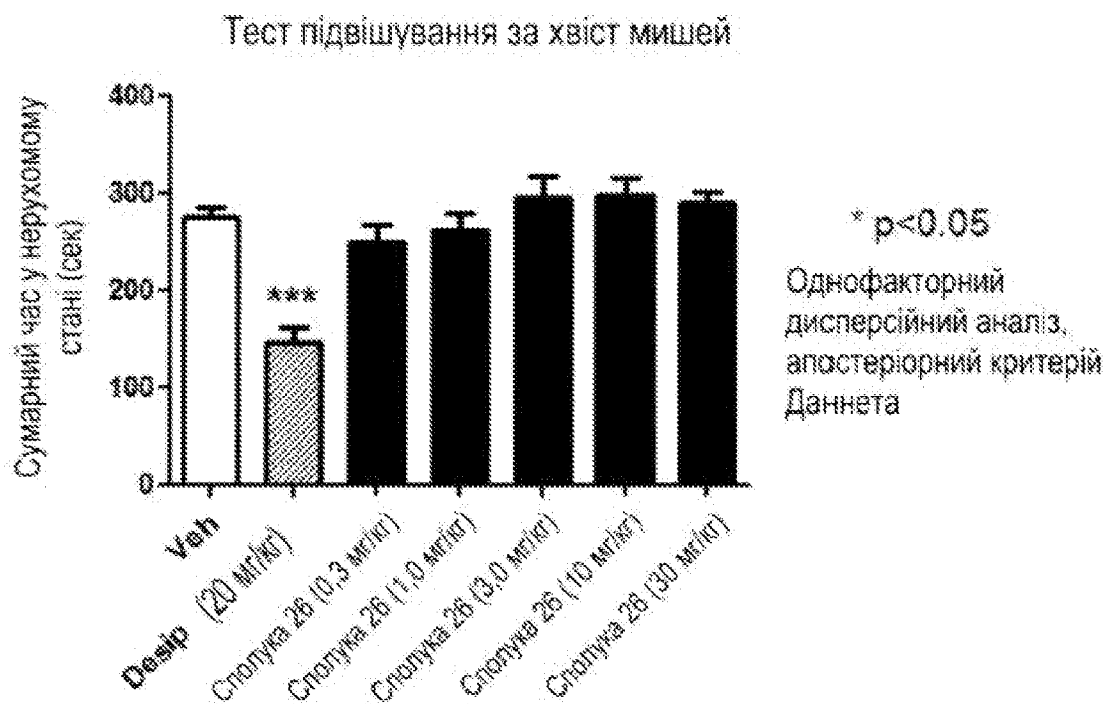


Фіг. 4а



Фіг. 4b

Сполука прикладу 26



Фіг. 4с