(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201890769 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.09.28

(22) Дата подачи заявки
2016.09.23

(51) Int. Cl. ***C07D 401/12*** (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2,3,4,5-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-6-АМИНА

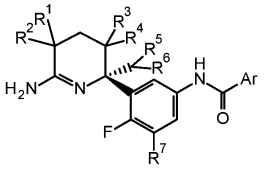
(31) **15186394.1; 16172005.7**
(32) **2015.09.23; 2016.05.30**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2016/072710**
(87) **WO 2017/050978 2017.03.30**

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. (BE)

(72) Изобретатель:
Ромбаутс Фредерик Ян Рита, Гейсен Хенрикус Якобус Мария, Ван Брандт Свен Франциcкус Анна (BE), Трабанко-Суарес Андрес Авелино (ES)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам бета-секретазы, представляющим собой соединения 2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-амина, имеющие структуру, представленную в формуле (I)



(I),

где радикалы определены в описании изобретения. Настоящее изобретение также направлено на фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, на способы получения таких соединений и композиций и на применение таких соединений и композиций для предупреждения и лечения расстройств, в которые вовлечена бета-секретаза, таких как болезнь Альцгеймера (AD), умеренное когнитивное нарушение, угасание, деменция, деменция с тельцами Леви, синдром Дауна, деменция, ассоциированная с инсультом, деменция, ассоциированная с болезнью Паркинсона, или деменция, ассоциированная с бета-амилоидом.

201890769 A1

201890769 A1

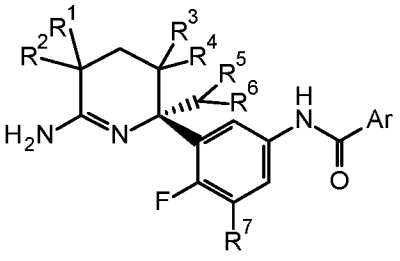
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-548205EA/042

ПРОИЗВОДНЫЕ 2,3,4,5-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-6-АМИНА

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к ингибиторам бета-секретазы, представляющим собой соединения 2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-амина, имеющие структуру, представленную в формуле (I),



(I),

где радикалы определены в описании изобретения. Настоящее изобретение также направлено на фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, на способы получения таких соединений и композиций и на применение таких соединений и композиций для предупреждения и лечения расстройств, в которые вовлечена бета-секретаза, таких как болезнь Альцгеймера (AD), умеренное когнитивное нарушение, угасание, деменция, деменция с тельцами Леви, синдром Дауна, деменция, ассоциированная с инсультом, деменция, ассоциированная с болезнью Паркинсона, и деменция, ассоциированная с бета-амилоидом.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Болезнь Альцгеймера (AD) представляет собой нейродегенеративное заболевание, связанное со старением. Пациенты с AD страдают от нарушений познавательной способности и потери памяти, а также от поведенческих проблем, таких как тревожность. У более чем 90% пораженных AD выявлена спорадическая форма расстройства, в то время как в менее 10% случаев наблюдается семейный или наследственный характер. В Соединенных Штатах приблизительно один из десяти людей в возрасте 65 лет имеет AD, а в возрасте 85 лет один из каждых двух индивидуумов поражен AD. Ожидаемая средняя продолжительность жизни с момента первоначального диагноза

составляет 7-10 лет, и пациенты с AD нуждаются во всестороннем уходе, осуществляемом либо в доме престарелых, либо осуществляемом членами семьи. Учитывая рост числа престарелых в популяции, AD представляет собой растущую медицинскую проблему. Имеющиеся в настоящее время терапевтические средства для AD направлены лишь на лечение симптомов заболевания и включают ингибиторы ацетилхолинэстеразы для улучшения когнитивных функций, а также анксиолитики и нейролептики для контроля поведенческих проблем, связанных с данным заболеванием.

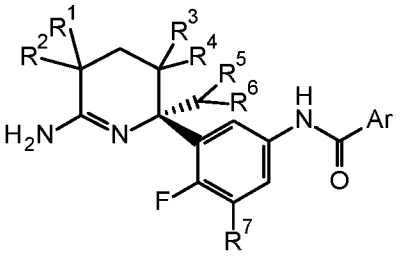
Отличительными патологическими признаками в головном мозге пациентов с AD являются нейрофибриллярные клубки, которые возникают из-за гиперфосфорилирования тау-белка и амилоидных бляшек, которые образуются путем агрегации пептида бета-амилоида 1-42 (Abeta 1-42). Abeta 1-42 образует олигомеры, а затем - фибриллы, и наконец - амилоидные бляшки. Считается, что олигомеры и фибриллы являются особенно нейротоксичными и могут быть причиной большинства неврологических повреждений, связанных с AD. Средства, которые предотвращают образование Abeta 1-42, потенциально могут представлять собой средства, изменяющие течение болезни, при лечении AD. Abeta 1-42 образуется из белка-предшественника амилоида (APP), состоящего из 770 аминокислот. N-конец Abeta 1-42 расщепляется бета-секретазой (BACE1), а затем гамма-секретаза расщепляет C-конец. В дополнение к Abeta 1-42, гамма-секретаза также высвобождает Abeta 1-40, который является преобладающим продуктом расщепления наряду с Abeta 1-38 и Abeta 1-43. Данные формы Abeta также могут агрегировать с образованием олигомеров и фибрилл. Таким образом, ожидается, что ингибиторы BACE1 могут предотвращать образование Abeta 1-42, а также Abeta 1-40, Abeta 1-38 и Abeta 1-43 и могут использоваться в качестве потенциальных терапевтических средств при лечении AD.

В WO-2015/124576 (Lundbeck & Co AS H) раскрыты производные 2-амино-3,5,5-трифтор-3,4,5,6-тетрагидропиридина и их применение в качестве ингибиторов BACE для лечения нейродегенеративных расстройств. В WO-2011/009943 (Novartis AG) раскрыты производные дигидрооксазина, обладающие ингибиторными свойствами по отношению к BACE. В WO-2014/059185 (Amgen Inc) раскрыты

производные дигидротиазина в качестве ингибиторов BACE.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I),



(I),

и их таутомеры и стереоизомерные формы, где

R^1 выбран из группы, состоящей из $-C_{1-3}$алкила, $-C_{1-3}$алкил-F и фтора;

R^2 выбран из группы, состоящей из $-SO_2C_{1-3}$алкила, $-SO_2$циклопропила, -CN,

$-OC_{1-3}$алкила, CF_3 и $-SO(NCH_3)CH_3$;

Ar представляет собой гомоарил или гетероарил;

где гомоарил представляет собой фенил или фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, C_{1-3}алкилокси, циклопропилокси, (циклопропил)C_{1-3}алкилокси, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалогенциклопропила, полигалогенциклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси, полигалоген-C_{1-3}алкилокси, моногалогенциклопропилокси, полигалогенциклопропилокси, (C_{1-3}алкилокси)C_{1-3}алкилокси, (циклопропилокси)C_{1-3}алкилокси и $HC{\equiv}CCH_2O$;

гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, фуранила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксазолила, изоксазолила и оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, C_{2-3}алкинила, C_{1-3}алкилокси, циклопропилокси, (циклопропил)C_{1-3}алкилокси, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалогенциклопропила, полигалогенциклопропила,

моногалоген-C_{1-3}алкилокси, полигалоген-C_{1-3}алкилокси, моногалогенциклопропилокси, полигалогенциклопропилокси, (C_{1-3}алкилокси)C_{1-3}алкилокси, (циклопропилокси)C_{1-3}алкилокси и $HC{\equiv}CCH_2O$;

каждый из R^3, R^4, R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, фтора, метила и метокси; и

R^7 представляет собой водород или фтор;

а также их фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты.

Иллюстрацией настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и любое из соединений, описанных выше. Иллюстрацией настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, полученная путем смешивания любого из соединений, описанных выше, и фармацевтически приемлемого носителя. Иллюстрацией настоящего изобретения является способ получения фармацевтической композиции, предусматривающий смешивание любого из соединений, описанных выше, и фармацевтически приемлемого носителя.

Примером настоящего изобретения являются способы лечения расстройства, опосредованного ферментом бета-секретазой, предусматривающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше.

Дополнительным примером настоящего изобретения являются способы ингибирования фермента бета-секретазы, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше.

Примером настоящего изобретения является способ лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, умеренного когнитивного расстройства, угасания, деменции, деменции с тельцами Леви, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с инсультом, деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, и деменции, ассоциированной с бета-

амилоидом, предпочтительно болезни Альцгеймера, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше.

Другим примером настоящего изобретения является любое из соединений, описанных выше, предназначенное для применения в лечении: (a) болезни Альцгеймера, (b) умеренного когнитивного нарушения, (c) угасания, (d) деменции, (e) деменции с тельцами Леви, (f) синдрома Дауна, (g) деменции, ассоциированной с инсультом, (h) деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, или (i) деменции, ассоциированной с бета-амилоидом, у субъекта, нуждающегося в этом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), определенные в настоящем документе выше, и их фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты. Соединения формулы (I) являются ингибиторами фермента бета-секретазы (также известного как фермент, расщепляющий по бета-сайту, BACE, BACE1, Asp2 или мемапсин 2 или BACE2) и могут быть применимыми в лечении болезни Альцгеймера, умеренного когнитивного нарушения, угасания, деменции, деменции, ассоциированной с инсультом, деменции с тельцами Леви, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, и деменции, ассоциированной с бета-амилоидом, предпочтительно болезни Альцгеймера, умеренного когнитивного нарушения или деменции, более предпочтительно болезни Альцгеймера.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), где

R^1 выбран из группы, состоящей из $-C_{1-3}$алкила, $-C_{1-3}$алкил-F и фтора;

R^2 выбран из группы, состоящей из $-SO_2C_{1-3}$алкила, $-SO_2$циклопропила, -CN,

$-OC_{1-3}$алкила, CF_3 и $-SO(NCH_3)CH_3$;

Ar представляет собой гомоарил или гетероарил;

где гомоарил представляет собой фенил или фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых

независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, C_{1-3}алкилокси, циклопропилокси, (циклопропил)C_{1-3}алкилокси, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалогенциклопропила, полигалогенциклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси, полигалоген-C_{1-3}алкилокси, моногалогенциклопропилокси, полигалогенциклопропилокси, (C_{1-3}алкилокси)C_{1-3}алкилокси, (циклопропилокси)C_{1-3}алкилокси и $HC{\equiv}CCH_2O$;

гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, фуранила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксазолила, изоксазолила и оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, C_{2-3}алкинила, C_{1-3}алкилокси, циклопропилокси, (циклопропил)C_{1-3}алкилокси, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалогенциклопропила, полигалогенциклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси, полигалоген-C_{1-3}алкилокси, моногалогенциклопропилокси, полигалогенциклопропилокси, (C_{1-3}алкилокси)C_{1-3}алкилокси, (циклопропилокси)C_{1-3}алкилокси и $HC{\equiv}CCH_2O$;

каждый из R^3, R^4, R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, фтора и метила; и

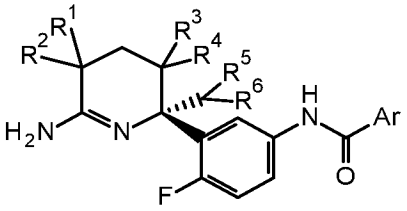
R^7 представляет собой водород или фтор;

а также их фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), где R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-3}алкила и фтора, и R^7 представляет собой водород или фтор.

В дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), где R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-3}алкила и фтора, и R^7 представляет собой водород.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединения формулы (I), имеющие формулу (I-a),



(I-a),

и их таутомеры и стереоизомерные формы, где

R^1 представляет собой C_{1-2}алкил или фтор;

R^2 представляет собой $-SO_2C_{1-3}$алкил, $-SO_2$циклопропил, -CN, $-OC_{1-3}$алкил, CF_3 или $-SO(NCH_3)CH_3$;

Ar представляет собой гомоарил или гетероарил;

где гомоарил представляет собой фенил или фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, C_{1-3}алкилокси, циклопропилокси, (циклопропил)C_{1-3}алкилокси, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалогенциклопропила, полигалогенциклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси-, полигалоген-C_{1-3}алкилокси, моногалогенциклопропилокси, полигалогенциклопропилокси, (C_{1-3}алкилокси)C_{1-3}алкилокси, (циклопропилокси)C_{1-3}алкилокси и $HC{\equiv}CCH_2O$-;

гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, фуранила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксазолила, изоксазолила и оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, C_{2-3}алкинила, C_{1-3}алкилокси, циклопропилокси, (циклопропил)C_{1-3}алкилокси, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалогенциклопропила, полигалогенциклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси, полигалоген-C_{1-3}алкилокси, моногалогенциклопропилокси, полигалогенциклопропилокси, (C_{1-3}алкилокси)C_{1-3}алкилокси, (циклопропилокси)C_{1-3}алкилокси и $HC{\equiv}CCH_2O$-;

каждый из R^3, R^4, R^5 и R^6 независимо выбран из H, фтора и метила;

а также их фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой C_{1-2}алкил, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_3, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-SO_2C_{1-3}$алкил, $-SO_2$циклопропил или -CN, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-SO_2C_{1-3}$алкил или -CN, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-SO_2C_{1-3}$алкил, в частности, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$,

$-SO_2CH(CH_3)_2$, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-SO_2C_{1-3}$алкил, в частности, $-SO_2CH_3$, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой -CN, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, C_{2-3}алкинила, C_{1-3}алкилокси, циклопропилокси,

(циклопропил)C_{1-3}алкилокси, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила,

моногалогенциклопропила, полигалогенциклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси,

полигалоген-C_{1-3}алкилокси, моногалогенциклопропилокси, полигалогенциклопропилокси,

(C_{1-3}алкилокси)C_{1-3}алкилокси, (циклопропилокси)C_{1-3}алкилокси и $HC{\equiv}CCH_2O$-, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления гетероарил выбран из группы, состоящей из фуранила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксазолила, изоксазолила и оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано,

C_{1-3}алкила, циклопропила, C_{2-3}алкинила, C_{1-3}алкилокси, циклопропилокси,

(циклопропил)C_{1-3}алкилокси, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила,

моногалогенциклопропила, полигалогенциклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси,

полигалоген-C_{1-3}алкилокси, моногалогенциклопропилокси, полигалогенциклопропилокси,

(C_{1-3}алкилокси)C_{1-3}алкилокси, (циклопропилокси)C_{1-3}алкилокси и $HC{\equiv}CCH_2O$-, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и оксазолила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила,

моногалоген-C_{1-3}алкилокси, полигалоген-C_{1-3}алкилокси и C_{1-3}алкилокси; а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя

заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила,

моногалоген-C_{1-3}алкилокси, полигалоген-C_{1-3}алкилокси и C_{1-3}алкилокси; а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила и C_{1-3}алкилокси; а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления Ar представляет собой пиридил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила и

C_{1-3}алкилокси; а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления Ar представляет собой пиридил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано и C_{1-3}алкила; а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления Ar представляет собой пиридил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-3}алкила и C_{1-3}алкилокси, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления Ar представляет собой пиридил, замещенный одним или двумя независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления Ar представляет собой пиразинил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из

которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-3}алкила, C_{1-3}алкилокси, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси и

полигалоген-C_{1-3}алкилокси; а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления Ar представляет собой пиразинил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-3}алкила и C_{1-3}алкилокси, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления Ar представляет собой пиразинил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена или C_{1-3}алкилокси, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления Ar представляет собой пиразинил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из моногалоген-C_{1-3}алкила,

полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси и полигалоген-C_{1-3}алкилокси, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления $>CR^3R^4$ выбран из группы, состоящей из $>CH_2$, $>CHF$, $>CF_2$, $>C(CH_3)F$ и $>C(CH_3)(OCH_3)$, а все остальные переменные описаны в формуле (I) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления $>CR^3R^4$ выбран из группы, состоящей из $>CH_2$, $>CHF$, $>C(CH_3)F$ и $>C(CH_3)(OCH_3)$, а все остальные переменные описаны в формуле (I) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления $>CR^3R^4$ выбран из группы, состоящей из $>CH_2$, $>CHF$, $>CF_2$ и $>C(CH_3)F$, а $-CHR^5R^6$ представляет собой $-CH_3$, $-CH_2F$ или $-CHF_2$, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления $>CR^3R^4$ выбран из группы, состоящей из $>CH_2$, $>CHF$ и $>C(CH_3)F$, а $-CHR^5R^6$ представляет собой $-CH_3$, $-CH_2F$ или $-CHF_2$, а все остальные переменные описаны в

формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления $>CR^3R^4$ представляет собой $>CH_2$ или $>CHF$, а $-CHR^5R^6$ представляет собой $-CH_3$, $-CH_2F$ или $-CHF_2$, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления $>CR^3R^4$ представляет собой $>CH_2$, а $-CHR^5R^6$ представляет собой $-CH_2F$, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^7 представляет собой водород или фтор, а все остальные переменные описаны в формуле (I) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^7 представляет собой фтор, а все остальные переменные описаны в формуле (I) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_3, R^2 представляет собой $-SO_2C_{1-3}$алкил, в частности, $-SO_2CH_3$,

$-SO_2CH_2CH_3$ или $-SO_2CH(CH_3)_2$, а Ar представляет собой пиридил или пиразинил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкила,

полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси, полигалоген-C_{1-3}алкилокси и C_{1-3}алкилокси; а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_3, R^2 представляет собой $-SO_2C_{1-3}$алкил, в частности, $-SO_2CH_3$, а Ar представляет собой пиразинил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена или C_{1-3}алкилокси, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_3, R^2 представляет собой $-SO_2C_{1-3}$алкил, в частности, $-SO_2CH_3$, а Ar представляет собой пиридил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена

или C_{1-3}алкилокси, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_3, R^2 представляет собой $-SO_2C_{1-3}$алкил, в частности, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$ или $-SO_2CH(CH_3)_2$, а Ar представляет собой пиридил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано и C_{1-3}алкила; а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_3, R^2 представляет собой $-SO_2C_{1-3}$алкил, в частности, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, а Ar представляет собой пиразинил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси и полигалоген-C_{1-3}алкилокси; а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

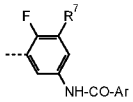
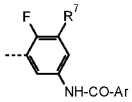
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_3, R^2 представляет собой -CN, а Ar представляет собой пиразинил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена или C_{1-3}алкилокси, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_3, R^2 представляет собой $-SO_2CH_3$ или -CN, а Ar представляет собой 5-метоксипиразин-2-ил, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_3, R^2 представляет собой $-SO_2CH_3$, Ar представляет собой 5-метоксипиразин-2-ил, $>CR^3R^4$ представляет собой $>CH_2$, а $-CHR^5R^6$ представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2F$, а все остальные переменные описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

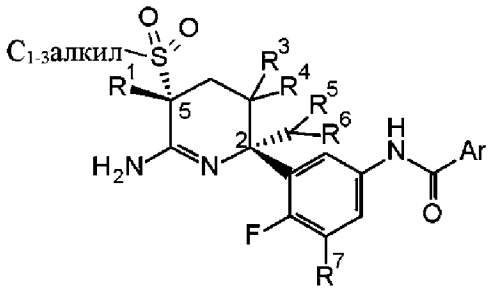
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой CH_3, R^2 представляет собой -CN, Ar представляет собой 5-метоксипиразин-2-ил, $>CR^3R^4$ представляет собой $>CH_2$ или >CHF, а $-CHR^5R^6$ представляет собой $-CH_3$ или $-CHF_2$, а все остальные переменные

описаны в формуле (I) или (I-a) в настоящем документе.

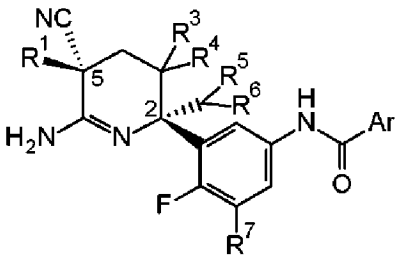
В соединениях формулы (I) или (I-a), определенных в настоящем документе, четвертичный атом углерода, замещенный -CHR^5R^6, и фрагмент  (обозначенный в настоящем документе как C-2) имеют конфигурацию, отображенную в структуре (I) или (I-a) в настоящем документе, где 2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-аминовое ядро проецируется под плоскостью графического отображения, -CHR^5R^6 проецируется под плоскостью графического отображения (связь показана в виде клина из параллельных линий ····|||), и фрагмент  проецируется над плоскостью графического отображения (связь показана жирной клиновидной связью ◄).

В дополнительном варианте осуществления в соединении формулы (I) или (I-a) четвертичный атом углерода, замещенный R^1 и R^2 (*т. е.* CR^1R^2, обозначенный в настоящем документе как C-5), имеет конфигурацию, отображенную в структурах (I^I) и (I^{II}) ниже, где, например,

-SO_2C_{1-3}алкил и -CN, соответственно, проецируются под плоскостью графического отображения. В формулах (I^I) и (I^{II}) все переменные определены в настоящем документе.

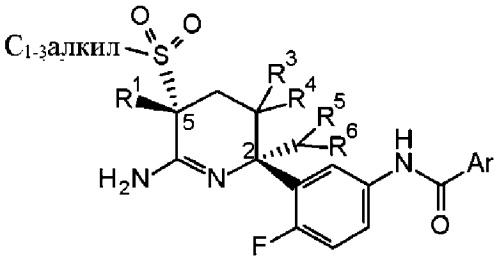


(I^I)

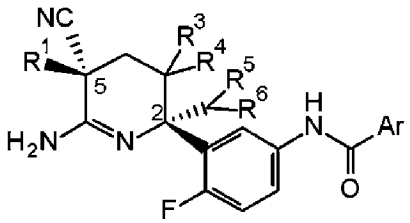


(I^{II})

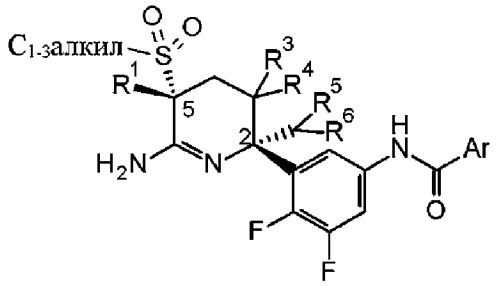
В частности, указанные соединения формул (I^I) и (I^{II}) соответственно имеют формулы (I') и (Ia'), а также (I") и (Ia"). В формулах (I'), (I"), (Ia') и (Ia") все переменные определены в настоящем документе.



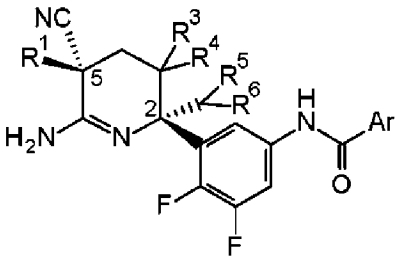
(I')



(I")



(Ia')



(Ia")

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

"Галоген" будет обозначать фтор, хлор и бром; "C_{1-2}алкил" и "C_{1-3}алкил" будут обозначать линейную или разветвленную насыщенную алкильную группу, имеющую 1 или 2 либо 1, 2 или 3 атома углерода, соответственно, например, метил, этил, 1-пропил и 2-пропил; "C_{1-3}алкилокси" будет обозначать радикал в виде простого эфира, где C_{1-3}алкил определен ранее; "C_{2-3}алкинил" будет обозначать ациклический линейный или разветвленный углеводород с 2 или 3 атомами углерода и тройной связью углерод-углерод; "моно- и полигалоген-C_{1-3}алкил" и "моно- и полигалогенциклопропил" будут обозначать C_{1-3}алкил, определенный ранее, или циклопропил, соответственно, замещенный 1, 2, 3 или, где это возможно, большим количеством атомов галогена, как определено ранее; "моно- и полигалоген-C_{1-3}алкилокси" и "моно- и полигалогенциклопропилокси" будут обозначать радикал в виде простого эфира, где моно- и полигалоген-C_{1-3}алкил и моно- и полигалогенциклопропил определены ранее.

Термин "субъект", используемый в данном документе, относится к животному, предпочтительно к млекопитающему, наиболее предпочтительно к человеку, которое является или являлось объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в системе тканей, у животного или человека, который стремится получить исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, который включает облегчение симптомов заболевания или расстройства, лечение которого осуществляют.

Подразумевается, что используемый в данном документе термин "композиция" охватывает продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который получают прямо или опосредованно из комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

Ранее и далее в настоящем документе термин "соединение формулы (I) или (I-a)" следует понимать как включающее его соли присоединения, сольваты и стереоизомеры.

Термины "стереоизомеры" или "стереохимически изомерные формы" ранее и далее в настоящем документе используются взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединения формулы (I) или (I-a) либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются несовпадающими зеркальными отображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 представляет собой рацемат или рацемическую смесь. Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т. е. они не соотносятся как зеркальные отображения. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенную циклоалкильную группу, заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации. Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси.

Абсолютную конфигурацию определяют согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурация при асимметричном атоме определяется как R или как S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскополяризованный свет.

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит других изомеров, т. е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% других изомеров. Таким образом, если соединение формулы (I) или (I-a), например, указано как (R), то это означает, что соединение практически не содержит изомера (S); если соединение формулы (I) или (I-a), например, указано как E, то это означает, что соединение практически не содержит изомера Z; если соединение формулы (I) или (I-a), например, указано как цис-, то это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

Для применения в медицине соли присоединения соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям присоединения". Однако при получении соединений в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтически приемлемых солей присоединения могут быть применимы другие соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения соединений включают соли присоединения кислот, которые могут быть образованы, например, путем смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединения по настоящему изобретению имеют кислотный фрагмент, то их подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения могут включать соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция

или магния; а также соли, образованные с помощью пригодных органических лигандов, например, соли четвертичного аммония.

Типичные кислоты, которые можно применять при получении фармацевтически приемлемых солей присоединения, включают без ограничения следующие: уксусную кислоту,

2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту,

L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту,

(+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, каприновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламовую кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюкуроновую кислоту, L-глутаминовую кислоту, бета-оксоглутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, (+)-L-молочную кислоту, (±)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (±)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-винную кислоту, тиоциановую кислоту,

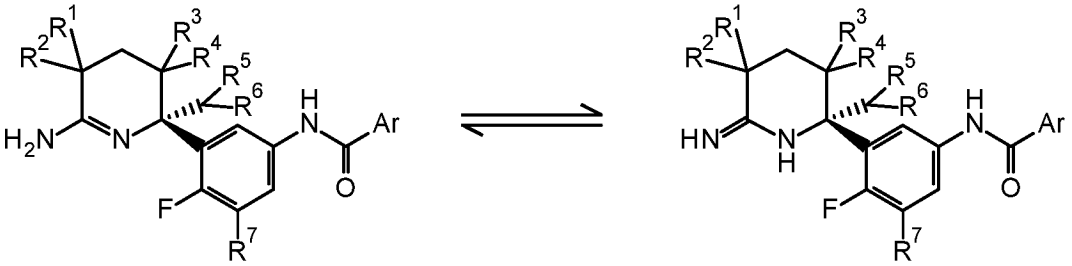
п-толуолсульфоновую кислоту, трифторметилсульфоновую кислоту и ундециленовую кислоту. Типичные основания, которые можно применять при получении фармацевтически приемлемых солей присоединения включают без ограничения следующие: аммиак,

L-аргинин, бенетамин, бензатин, гидроксид кальция, холин,

диметилэтаноламин, диэтаноламин, диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин, этилендиамин, *N*-метилглюкамин, гидрабамин, 1*H*-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, гидроксид калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, вторичный амин, гидроксид натрия, триэтаноламин, трометамин и гидроксид цинка.

Названия соединений были составлены в соответствии с правилами номенклатуры, принятыми Химической реферативной службой (CAS), или в соответствии с правилами номенклатуры, принятыми Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC).

Соединения согласно формуле (I), в частности (I-a), могут находиться в динамическом равновесии с их таутомерной формой (I*) и образовывать неразделяемую смесь. Подразумевается, что такие таутомерные формы, хотя они явно и не указаны в приведенной выше формуле, включены в объем настоящего изобретения.



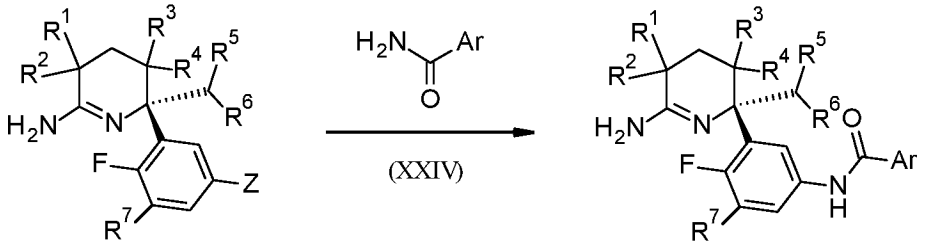
(I) (I*)

Получение соединений

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕТОДИКА 1

Конечные соединения в соответствии с формулой (I) можно получать посредством реакции промежуточного соединения формулы (II-a) с соединением формулы (XXIV) согласно схеме реакции (1). Реакцию выполняют в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, диоксан, в присутствии подходящего основания, такого как, например, фосфат калия (K_3PO_4), медного катализатора, такого как, например, иодид меди(I) (CuI), и диамина, такого как, например, (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-диаминоциклогексан или *N*,*N*'-диметилэтилендиамин, при температурных условиях, таких как, например, нагревание

реакционной смеси при 100°C, например в течение 16 часов. На схеме реакции (1) все переменные определены в формуле (I), и Z представляет собой галоген.

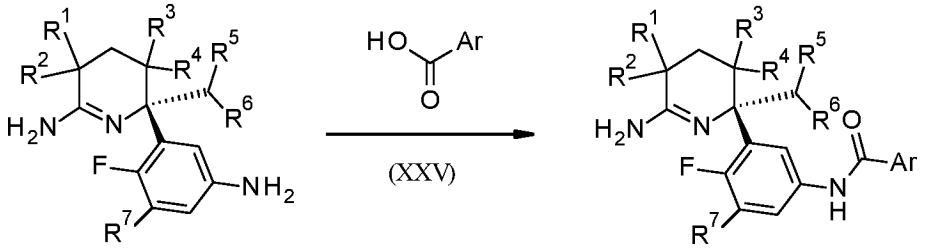


(II-a) (I)

Схема реакции 1

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕТОДИКА 2

Кроме того, конечные соединения в соответствии с формулой (I) можно получать посредством реакции промежуточного соединения формулы (II-b) с соединением формулы (XXV) согласно схеме реакции (2). Реакцию выполняют в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, метанол (MeOH), в присутствии кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота (HCl), и средства, активирующего карбоксил, такого как, например, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид [EDCI, CAS 1892-57-5], в подходящих условиях, таких как, например, перемешивание реакционной смеси при 25°C, например, в течение 10 минут. На схеме реакции (2) все переменные определены в формуле (I).



(II-b) (I)

Схема реакции 2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕТОДИКА 3

Промежуточные соединения в соответствии с формулой (II-b) можно получать, подвергая промежуточное соединение формулы (III) восстанавливающим условиям согласно схеме реакции (3). Типичными примерами являются восстановление с помощью подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле в атмосфере водорода, или применение восстанавливающего средства, такого

как, например, хлорид олова(II). Реакции обычно выполняют в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH, или в смеси растворителей, такой как тетрагидрофуран (THF)/этанол (EtOH). Температурные условия, такие как, например, нагревание смеси, могут увеличить выход реакции. На схеме реакции (3) все переменные определены в формуле (I).

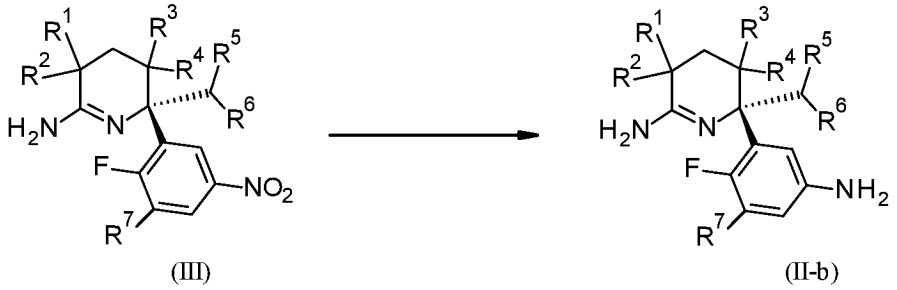


Схема реакции 3

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕТОДИКА 4

Промежуточное соединение формулы (II-b) можно, в качестве альтернативы, получать из промежуточного соединения формулы (II-a) согласно схеме реакции (4). В обычной методике соединение формулы (II-a), в которой Z представляет собой галоген, например, бром, подвергают реакции с азидом натрия (NaN_3) с получением промежуточного соединения формулы (II-b). Реакцию выполняют в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, ацетонитрил, в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат натрия (Na_2CO_3), медного катализатора, такого как, например, иодид меди(I) (CuI), и диамина, такого как, например, *N*,*N*'-диметилэтилендиамин, при температурных условиях, таких как, например, нагревание реакционной смеси при 100°C, например, в течение 16 часов. На схеме реакции (4) все переменные определены в формуле (I).

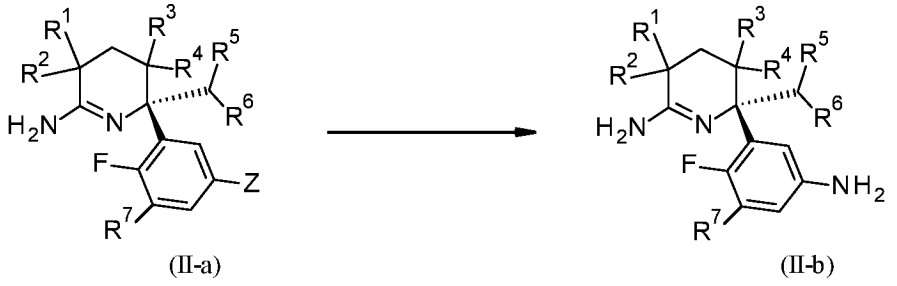


Схема реакции 4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕТОДИКА 5

Промежуточные соединения в соответствии с формулой (III) можно получать путем нитрования промежуточного соединения формулы (II) согласно схеме реакции (5). Обычная методика подразумевает обработку промежуточного соединения (II), растворенного в серной кислоте, источником иона нитрония, таким как, например, нитрат калия, при низкой температуре, такой как, например, 0°C. На схеме реакции (5) R^7 представляет собой водород, а все остальные переменные определены в формуле (I).

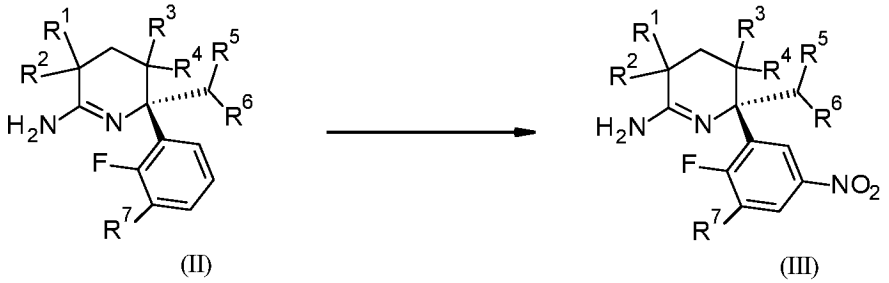


Схема реакции 5

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕТОДИКА 6

Промежуточные соединения в соответствии с формулами (II) и (II-a) можно получать с использованием методик из одной стадии или двух стадий согласно схеме реакции (6), начиная с подходящего соединения формулы (IV), где PG является подходящей защитной группой, такой как, например, *трет*-бутоксикарбонил (BOC), трифторацетил или трет-бутилсульфинил. В методике из двух стадий аминогруппу в промежуточном соединении (IV) сначала подвергали снятию защиты с получением промежуточного соединения (V) с помощью способов, известных специалисту в данной области, таких как, например, путем обработки промежуточного соединения (IV) кислотой, такой как, например, муравьиная кислота. Нагревание реакционной смеси, например, при 80°C в течение приблизительно 4 часов, могут увеличить выход реакции. Выделенное промежуточное соединение (V) затем можно растворять в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан (DCM), и циклизировать в соответствующее промежуточное соединение (II) или (II-a) в присутствии кислоты Льюиса, такой как, например, триметилалюминий. В качестве альтернативы, промежуточное соединение (IV) можно перемешивать в присутствии кислоты, такой как полученная in situ HCl в метанольном растворе или чистая

муравьиная кислота, в температурных условиях, таких как, например, нагревание реакционной смеси при приблизительно 120°C в течение периода времени, достаточного для доведения реакции до завершения, с получением соответствующего промежуточного соединения (II) или (II-a) в одном реакторе. На схеме реакции (6) все переменные определены в формуле (I), Z представляет собой водород или галоген, и PG представляет собой защитную группу.

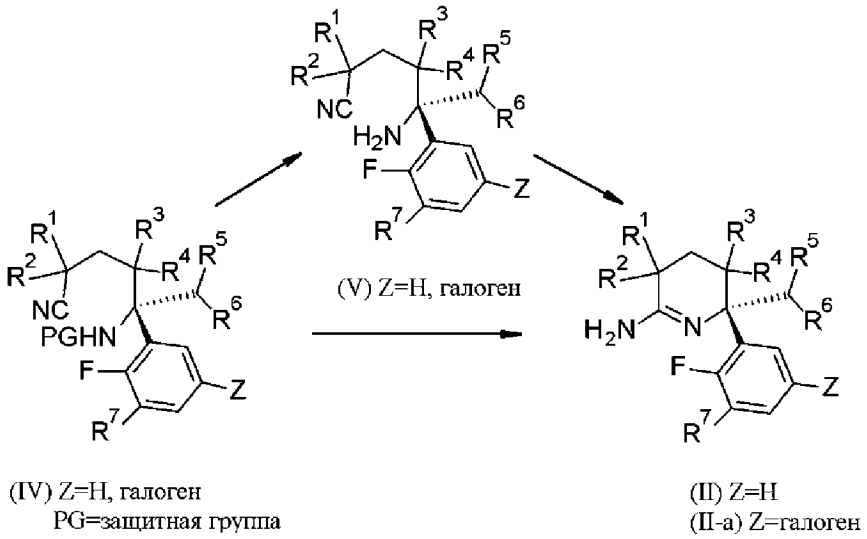


Схема реакции 6

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕТОДИКА 7

Промежуточные соединения в соответствии с формулой (IV) можно получать с помощью методики из двух стадий, начиная с промежуточного соединения (VII) согласно схеме реакции (7). Промежуточное соединение (VII) можно превращать в промежуточное соединение (VI) с помощью обработки восстанавливающим средством, таким как, например, борогидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как, например, THF. Низкая температура, такая как, например, 0°C, может увеличить выход реакции. Промежуточное соединение (VI) затем можно превращать в промежуточное соединение (IV) с помощью стандартных реакций метилирования, таких как, например, с помощью обработки соединения, растворенного в подходящем растворителе, таком как, например, THF, основанием, таким как, например, гидрид натрия, и гашения полученного в результате аниона метилирующим средством, таким как, например, метилиодид, при низкой температуре, такой

как, например, при 0°C. На схеме реакции (7) все переменные определены, как в формуле (I), Z представляет собой водород или галоген, и PG представляет собой защитную группу, например, *трет*-бутоксикарбонил (BOC), трифторацетил или *трет*-бутилсульфинил.

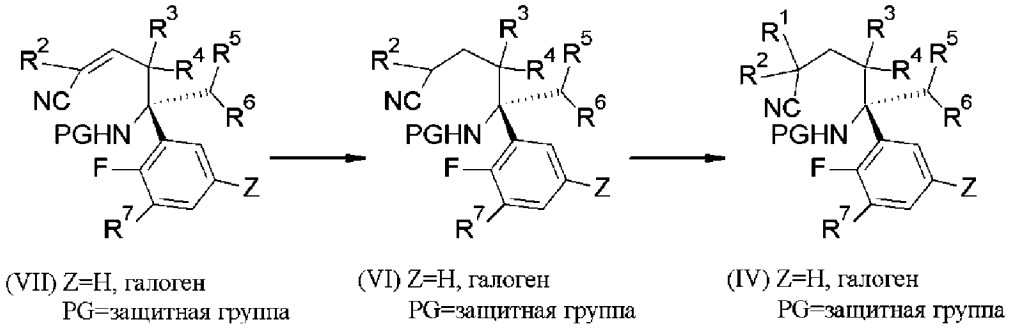
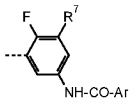


Схема реакции 7

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕТОДИКА 8

Промежуточные соединения в соответствии с формулой (VII) можно получать за шесть стадий, начиная с промежуточного соединения (XIII) согласно схеме реакции (8). Промежуточное соединение (XIII) можно превращать в промежуточное соединение (XII) с помощью нуклеофильного присоединения соответствующего аниона. Анион можно получать с помощью способов, известных специалисту в данной области техники. Типичными примерами являются обработка необходимого ацетата, такого как, например, *трет*-бутилацетат, соответствующим основанием, таким как, например, диизопропиламид лития, в инертном растворителе, таком как, например, THF, при низкой температуре, такой как, например, при -78°C, или обработка соответствующего α-бромацетата цинком в присутствии Cu(I) в инертном растворителе, таком как, например, THF, при температуре, достаточно высокой для способствования вставке цинка в связь углерод-бром, такой как, например, при 40°C. Раствор аниона затем можно подвергать реакции с раствором промежуточного соединения (XIII) в соответствующем растворителе, таком как THF, при температуре, которая обеспечивает непрерывную реакцию, такой как, например, -78°C или 0°C, с получением промежуточного соединения (XII). Хиральность, в которой фрагмент



проецируется над плоскостью графического отображения (при этом связь показана жирной клиновидной линией ◄), можно увеличить с помощью использования промежуточного соединения (XIII), в котором трет-бутилсульфинильная группа имеет R-конфигурацию. С помощью подбора подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, промежуточное соединение (XII) затем может подвергаться гидролизу сложного эфира и удалению азотной защитной группы в одном реакторе с получением промежуточного соединения (XI). Перемешивание реакционной смеси при температурных условиях, таких как, например, при 80°C в течение 5 часов, может увеличить выход реакции. Промежуточное соединение (XI) впоследствии можно восстанавливать в соответствующий спирт с помощью обработки стандартным восстанавливающим средством, таким как, например, боран в THF, с получением промежуточного соединения (X). Аминогруппу промежуточного соединения (X) можно защищать с помощью способов, известных специалисту в данной области, таких как, например, с помощью обработки промежуточного соединения (X), растворенного в подходящем растворителе, таком как, например, DCM или THF, соответствующим ангидридом, таким как, например, трифторуксусный ангидрид или ангидрид трет-бутоксикарбонила (BOC-ангидрид), в присутствии основания, такого как, например, триэтиламин или гидрокарбонат натрия. Защищенное промежуточное соединение (IX) можно впоследствии окислять до альдегида (VIII) с помощью стандартных окисляющих средств, таких как, например, периодинан Десса-Мартина в инертном растворителе, таком как, например, DCM. Промежуточное соединение (VIII) можно наконец превращать в промежуточное соединение (VII) путем конденсации Кневенагеля с помощью подходящего компонента, содержащего активный водород, такого как, например, малононитрил или 2-(метилсульфонил)ацетонитрил, в присутствии катализатора, такого как, например, оксид магния, в инертном растворителе, таком как, например, MeOH. На схеме реакции (8) все переменные определены в формуле (I), Z представляет собой водород или галоген, и PG

представляет собой защитную группу, и Alk представляет собой подходящую алкильную цепь, например, этил.

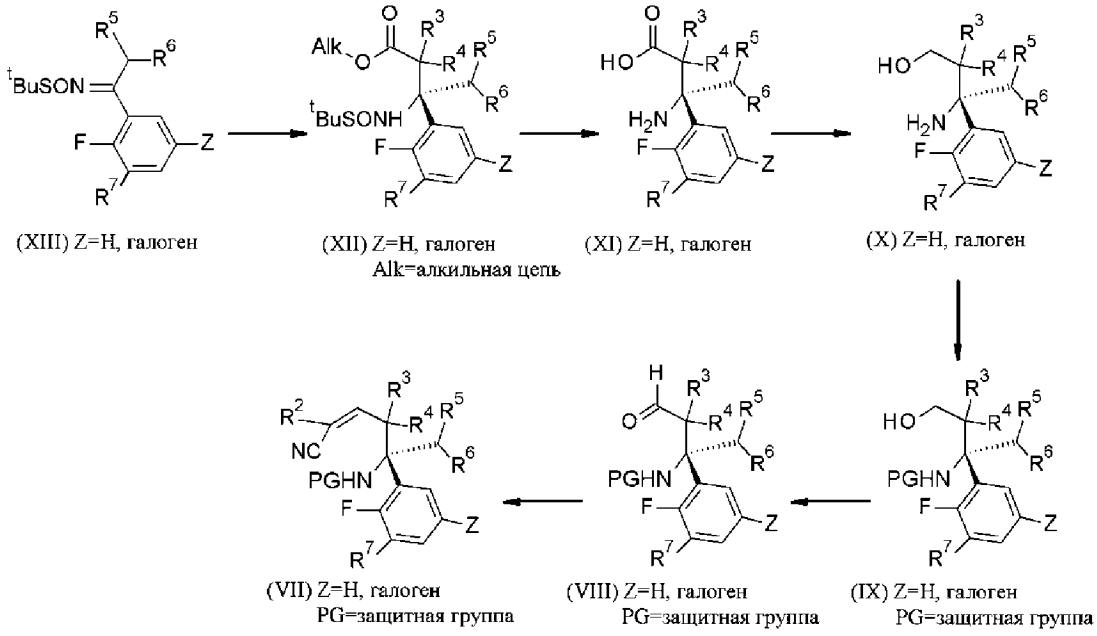


Схема реакции 8

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕТОДИКА 8-А

В качестве альтернативы, промежуточные соединения в соответствии с формулой (X) можно получать за две стадии, начиная с промежуточного соединения (XII-a), где Alk^1 представляет собой подходящую алкильную цепь, такую как, например, этил, согласно схеме реакции (8-a). Обработка промежуточного соединения (XII-a) восстанавливающим средством в виде сложного эфира, таким как, например, борогидрид лития, в инертном растворителе, таком как, например, THF, при температуре, которая обеспечивает непрерывную реакцию, такой как, например, при 0°C, обеспечивает получение промежуточного соединения (XXII), которое дополнительно можно подвергать снятию защиты с получением промежуточного соединения (X) с помощью обработки соответствующей кислотой, такой как, например, HCl, в инертном растворителе, таком как, например, MeOH. На схеме реакции (8) все переменные определены в формуле (I), Z представляет собой водород или галоген, и Alk^1 представляет собой подходящую алкильную цепь, такую как этил.

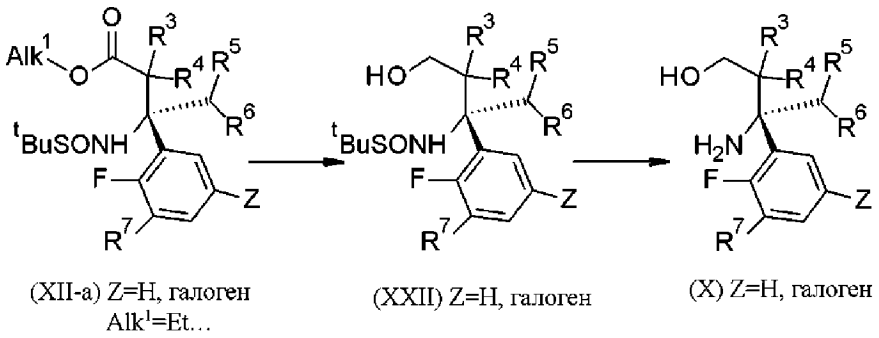
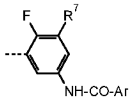


Схема реакции 8-а

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕТОДИКА 9

Промежуточные соединения в соответствии с формулой (VII-a) можно получать за три стадии, начиная с промежуточного соединения (XIII) согласно схеме реакции (9). Промежуточное соединение (XIII), растворенное в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, можно подвергать реакции с подходящим нуклеофилом, таким как, например, бромид аллилмагния, при низкой температуре, такой как, например, при -50°C, с получением промежуточного соединения (XXI). Хиральность, в которой фрагмент



проецируется над плоскостью графического отображения (при этом связь показана жирной клиновидной линией ◄), можно увеличить с помощью использования промежуточного соединения (XIII), в котором трет-бутилсульфинильная группа имеет R-конфигурацию. Окислительное расщепление новообразованной двойной связи с помощью стандартных способов, таких как, например, озонолиз при низкой температуре, такой как, например, при 0°C, обеспечивает получение промежуточного соединения (XX), которое наконец можно превращать в промежуточное соединение (VII-a) путем конденсации Кневенагеля с помощью подходящего компонента, содержащего активный водород, такого как, например, малононитрил или 2-(метилсульфонил)ацетонитрил, в присутствии катализатора, такого как, например, оксид магния, в инертном растворителе, таком как, например, MeOH. На реакционной схеме (9) все переменные определены в формуле (I), и Z представляет собой водород или галоген.

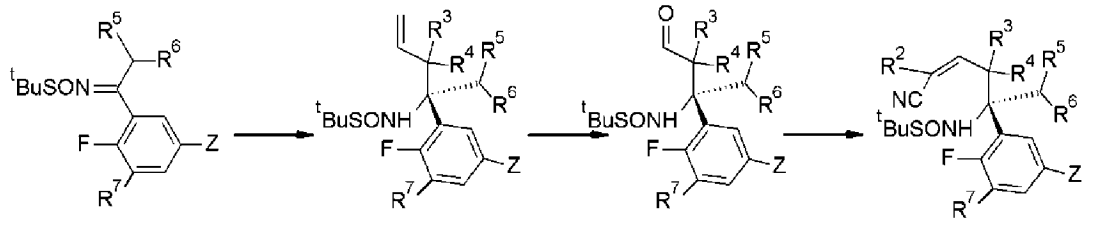


Схема реакции 9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕТОДИКА 10

Промежуточные соединения в соответствии с формулой (VII-b) можно получать в четыре стадии, начиная с промежуточного соединения (XII-a) согласно схеме реакции (10). Промежуточное соединение (XII-a) можно подвергать снятию защиты с получением промежуточного соединения в виде свободного амина (XVIII) с помощью стандартных методик снятия защиты, таких как с помощью обработки промежуточного соединения (XII-a), растворенного в подходящем растворителе, таком как MeOH, кислотой, такой как, например, HCl. Превращения в моно-BOC производное промежуточное соединение (XVII) можно достигать путем подвергания промежуточного соединения (XVIII) условиям, известным специалисту в данной области, таким как, например, с помощью обработки промежуточного соединения (XVIII), растворенного в соответствующем растворителе, таком как, например, MeOH, источником BOC, таким как, например, BOC-ангидрид. Повышение температуры, например, до 60°C, например, в течение 7 часов, может увеличить выход реакции. Промежуточное соединение (XVII), растворенное в подходящем растворителе, таком как, например, DCM или THF, можно восстанавливать до соответствующего альдегида (XVI) с помощью селективных восстанавливающих средств, таких как, например, гидрид диизобутилалюминия, при низкой температуре, такой как, например, при -78°C, или борогидрид лития, при низкой температуре, такой как, например, при 0°C. Возможные спиртовые побочные продукты, полученные в результате чрезмерного восстановления, можно превращать обратно в промежуточное соединение (XVI) с помощью стандартных окислительных реагентов, таких как, например, с использованием периодинана Десса-Мартина в DCM. Промежуточное соединение (XVI)

можно наконец превращать в промежуточное соединение (VII-b) путем конденсации Кневенагеля с помощью подходящего компонента, содержащего активный водород, такого как, например, малононитрил или 2-(метилсульфонил)ацетонитрил, в присутствии катализатора, такого как, например, оксид магния, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH. На схеме реакции (10) все переменные определены в формуле (I), Z представляет собой водород или галоген, и Alk^1 представляет собой подходящую алкильную цепь.

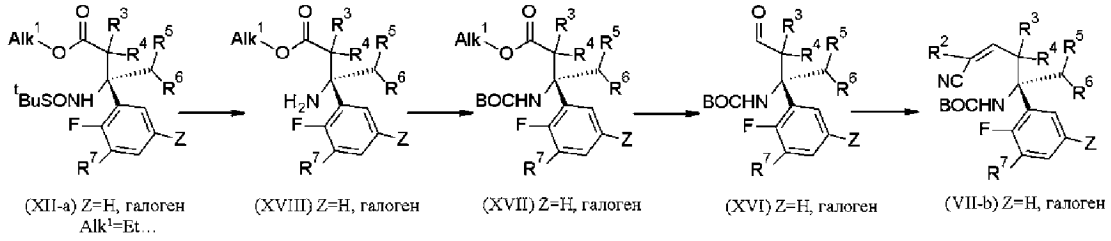


Схема реакции 10

ФАРМАКОЛОГИЯ

Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции обеспечивают ингибирование BACE и, таким образом, могут быть применимы в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера (AD), умеренного когнитивного нарушения (MCI), угасания, деменции, деменции с тельцами Леви, церебральной амилоидной ангиопатии, мультиинфарктной деменции, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, деменции альцгеймеровского типа, сосудистой деменции, деменции, обусловленной заболеванием, вызываемым HIV, деменции, обусловленной травмой головы, деменции, обусловленной болезнью Хантингтона, деменции, обусловленной болезнью Пика, деменции, обусловленной болезнью Крейтцфельда-Якоба, лобно-височной деменции, деменции боксеров и деменции, ассоциированной с бета-амилоидом.

Подразумевается, что используемый в данном документе термин "лечение" относится ко всем способам, которые могут предусматривать замедление, нарушение, подавление или прекращение прогрессирования заболевания или облегчение симптомов, но не обязательно означает полное устранение всех симптомов.

Настоящее изобретение также относится к соединению в

соответствии с общей формулой (I), его стереоизомерной форме или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты или основания для применения в лечении или предупреждении заболеваний или состояний, выбранных из группы, состоящей из AD, MCI, угасания, деменции, деменции с тельцами Леви, церебральной амилоидной ангиопатии, мультиинфарктной деменции, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, деменции альцгеймеровского типа и деменции, ассоциированной с бета-амилоидом.

Настоящее изобретение также относится к соединению в соответствии с общей формулой (I), его стереоизомерной форме или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты или основания для применения в лечении, предупреждении, уменьшении интенсивности, контроле или снижении риска развития заболеваний или состояний, выбранных из группы, состоящей из AD, MCI, угасания, деменции, деменции с тельцами Леви, церебральной амилоидной ангиопатии, мультиинфарктной деменции, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, деменции альцгеймеровского типа и деменции, ассоциированной с бета-амилоидом.

Как уже упоминалось выше в данном документе, термин "лечение" не обязательно означает полное устранение всех симптомов, а может также относиться к симптоматическому лечению любого из упомянутых выше расстройств. Ввиду применимости соединения формулы (I) представлен способ лечения субъектов, таких как теплокровные животные, в том числе люди, страдающих любым из указанных выше в настоящем документе заболеваний, или способ предупреждения у субъектов, таких как теплокровные животные, в том числе люди, любого из указанных выше в настоящем документе заболеваний.

Указанные способы предусматривают введение, т. е. системное или местное введение, предпочтительно пероральное введение субъекту, такому как теплокровное животное, в том числе человек, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его стереоизомерной формы, его фармацевтически приемлемой соли

присоединения или сольвата.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу предупреждения и/или лечения любого из упомянутых выше в настоящем документе заболеваний, предусматривающему введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту.

Настоящее изобретение также относится к способу модулирования активности фермента, расщепляющего амилоид по бета-сайту, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, как определено в формуле изобретения, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, как определено в формуле изобретения.

Способ лечения может также включать введение активного ингредиента согласно схеме от одного до четырех введений в сутки. В данных способах лечения соединения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно составляют перед введением. Как описано в данном документе ниже, подходящие фармацевтические составы получают с помощью известных методик с применением хорошо известных и общедоступных ингредиентов.

Соединения по настоящему изобретению, которые могут быть подходящими для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера или ее симптомов, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Комбинированная терапия предусматривает введение единого дозированного фармацевтического состава, который содержит соединение формулы (I) и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, а также введение соединения формулы (I) и каждого дополнительного терапевтического средства в своем собственном отдельном дозированном фармацевтическом составе. Например, соединение формулы (I) и терапевтическое средство можно вводить пациенту вместе в единой дозированной композиции для перорального применения, такой как таблетка или капсула, или каждое средство можно вводить по отдельности в дозированных составах для перорального применения.

Специалисту в данной области хорошо известны альтернативные системы номенклатуры, нозологические подходы и системы классификации для заболеваний или состояний, упоминаемых в данном документе. Например, в пятом издании Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5™) Американской ассоциацией психиатров используются такие термины, как нейрокогнитивные расстройства (NCD) (как тяжелые, так и умеренные), в частности, нейрокогнитивные расстройства, обусловленные болезнью Альцгеймера, обусловленные черепно-мозговой травмой (TBI), обусловленные болезнью телец Леви, обусловленные болезнью Паркинсона, или сосудистое NCD (как например, сосудистое NCD, характерное при множественных инфарктах). Такие термины могут применяться специалистом в данной области в качестве альтернативной номенклатуры для некоторых заболеваний или состояний, упоминаемых в настоящем документе.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

В настоящем изобретении также представлены композиции для предупреждения или лечения заболеваний, при которых ингибирование бета-секретазы является благоприятным, таких как болезнь Альцгеймера (AD), умеренное когнитивное нарушение, угасание, деменция, деменция с тельцами Леви, синдром Дауна, деменция, ассоциированная с инсультом, деменция, ассоциированная с болезнью Паркинсона, и деменция, ассоциированная с бета-амилоидом. Указанные композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения согласно формуле (I) и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, чтобы он был представлен в виде фармацевтической композиции. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами композиции

и не являться вредными для получающих ее пациентов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Терапевтически эффективное количество конкретного соединения, в форме основания или в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, который может принимать ряд форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Желательно, чтобы данные фармацевтические композиции находились в стандартной лекарственной форме, предпочтительно подходящей для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, как, например, с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня и т. п. Например, при получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п., в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т. п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее преимущественные стандартные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых, несомненно, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель, как правило, по меньшей мере в значительной степени будет содержать стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство,

улучшающее проникновение, и/или подходящее смачиваемое средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают никаких существенных вредных воздействий на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение через кожу и/или могут быть полезными при получении необходимых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения или в виде мази.

Особенно преимущественно для простоты введения и однородности дозирования составлять вышеупомянутые фармацевтические композиции в виде стандартной лекарственной формы. Стандартные лекарственные формы в контексте данного описания и формулы изобретения относятся к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единиц дозирования, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, пластинки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом и т. п., а также их отдельные кратные количества.

Точная доза и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, массы, пола, степени тяжести расстройства и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения согласно настоящему изобретению.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет содержать от 0,05 до 99% по весу, предпочтительно от 0,1 до 70% по весу, более предпочтительно от 0,1 до 50% по весу активного ингредиента и от 1 до 99,95% по весу, предпочтительно от 30 до 99,9% по весу, более предпочтительно от 50 до 99,9% по весу фармацевтически приемлемого носителя, при этом все процентные значения приводятся в пересчете на общий вес композиции.

Соединения по настоящему изобретению можно применять для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, как, например, с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня или т. п. Соединения предпочтительно вводят перорально. Точная доза и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения в соответствии с формулой (I), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, массы, пола, степени тяжести расстройства и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения согласно настоящему изобретению.

Количество соединения формулы (I), которое можно объединять с материалом носителя для получения лекарственной формы с однократной дозировкой, будет варьироваться в зависимости от заболевания, подвергаемого лечению, вида млекопитающего и конкретного способа введения. Однако в качестве общего руководства, подходящие стандартные дозы соединений по настоящему изобретению могут, например, предпочтительно содержать от 0,1 мг до приблизительно 1000 мг активного соединения. Предпочтительная стандартная доза составляет от 1 мг до приблизительно 500 мг. Более предпочтительная стандартная

доза составляет от 1 мг до приблизительно 300 мг. Еще более предпочтительная стандартная доза составляет от 1 мг до приблизительно 100 мг. Такие стандартные дозы можно вводить более одного раза в сутки, например, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в сутки, но предпочтительно 1 или 2 раза в сутки, с тем, чтобы общая доза для взрослого человека массой 70 кг находилась в диапазоне от 0,001 до приблизительно 15 мг на кг массы субъекта в расчете на одно введение. Предпочтительная доза составляет от 0,01 до приблизительно 1,5 мг на кг массы субъекта в расчете на одно введение, и такая терапия может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев, а в некоторых случаях в течение нескольких лет. Однако следует понимать, что определенный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе активности определенного используемого соединения; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и режима питания индивидуума, лечение которого осуществляют; времени и пути введения; скорости выведения; других лекарственных средств, которые были введены ранее; и тяжести конкретного заболевания, подвергаемого терапии, что хорошо понятно специалистам в данной области.

Типичной дозировкой может быть одна таблетка, содержащая от 1 мг до приблизительно 100 мг или от 1 мг до приблизительно 300 мг, принимаемая один раз в сутки или несколько раз в сутки, или одна капсула или таблетка с медленным высвобождением, принимаемая один раз в сутки и характеризующаяся пропорционально более высоким содержанием активного ингредиента. Эффекта медленного высвобождения можно достигать с помощью материалов капсулы, которые растворяются при различных значениях pH, с помощью капсул с медленным высвобождением при осмотическом давлении или с помощью любых других известных средств, обеспечивающих контролируемое высвобождение.

В некоторых случаях может понадобиться применение дозировок вне этих диапазонов, что будет очевидно специалистам в данной области. Кроме того, следует отметить, что клиницист или лечащий врач будут знать, как и когда начинать, прерывать, корректировать или завершать терапию в соответствии с реакцией

отдельного пациента.

В отношении композиций, способов и наборов, приведенных выше, специалисту в данной области будет понятно, что предпочтительными соединениями для применения в каждом из них являются такие соединения, отмеченные как предпочтительные выше. Еще более предпочтительными соединениями для композиций, способов и наборов являются такие соединения, которые приведены в неограничивающих примерах ниже.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ранее и далее в настоящем документе термин "т. пл." означает температуру плавления, "мин." означает минуты, "водн." означает водный, "реак. см." или "RM" означает реакционную смесь, "к. т." или "RT" означает комнатную температуру, "рац." или "RS" означает рацемический, "насыщ." означает насыщенный, "SFC" означает сверхкритическую жидкостную хроматографию, "SFC-MS" означает сверхкритическую жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию, "LC-MS" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию, "HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию, "RP" означает обращенную фазу, "UPLC" означает сверхпроизводительную жидкостную хроматографию, "DAD" означает детектор на диодной матрице, "DSC" означает дифференциальную сканирующую калориметрию, "SQD" означает одинарный квадрупольный детектор, "QTOF" означает квадрупольный времяпролетный, "BEH" означает соединенный мостиковой связью гибрид этилсилоксан/диоксид кремния, "CSH" гибрид с заряженной поверхностью, "R_t" означает время удерживания (в минутах), "$[M+H]^+$" означает массу протонированной молекулы соединения в форме свободного основания, "wt" означает вес, "LiHMDS" означает бис(триметилсилил)амид лития, "M" означает молярный, "THF" означает тетрагидрофуран, "TMSCl" означает триметилсилилхлорид, "EtOAc" означает этилацетат "MeCN" означает ацетонитрил, "BuLi" означает бутиллитий, "ч." означает часы, "Et_2O" означает диэтиловый эфир, "DCM" означает дихлорметан, "KF" означает фторид

калия, "MTBE" означает метил-трет-бутиловый эфир, "$BH_3 \cdot THF$" означает комплекс боран-тетрагидрофуран, "MeOH" означает метанол, "Et_3N" означает триэтиламин, "орг." означает органический, "OL" означает органический слой, "н." означает нормальный, "MeI" означает иодметан, "AcCl" означает ацетилхлорид, "O_3/O_2" означает смесь озон/кислород, "раств." означает раствор, "BOC" означает трет-бутоксикарбонил, "TLC" означает тонкослойную хроматографию, "Pd/C" означает палладий на угле, "$AlMe_3$" означает триметилалюминий, "EtOH" означает этанол, "$iPrNH_2$" означает изопропиламин, "DIPE" означает диизоопропиловый эфир, "NH_4Ac" означает ацетат аммония, "iPrOH" означает изопропанол, и "EDCI" означает 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, "Sudan III" означает 1-(4-(фенилдиазенил)фенил)азонафтален-2-ол, "DIBAL" означает гидрид диизобутилалюминия, "TFA" означает трифторуксусную кислоту, "ACN" означает ацетонитрил, "NP" означает нормальную фазу.

Во всех случаях указания в данном документе обозначения "RS", оно означает, что соединение представляет собой рацемическую смесь в отношении отмеченного центра, если не указано иное. Стереохимическую конфигурацию центров для ряда соединений обозначали как "*R*" или "*S*", если смесь(смеси) была(были) разделена(разделены); для некоторых соединений стереохимическую конфигурацию обозначали как "**R*" или "**S*", если абсолютная стереохимическая конфигурация не определена, хотя само соединение было выделено в виде отдельного стереоизомера и является энантиомерно/диастереомерно чистым. Энантиомерный избыток соединений, описанных в данном документе, определяли с помощью анализа рацемической смеси посредством сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) с последующим сравнением разделенного(разделенных) энантиомера(энантиомеров) в ходе SFC.

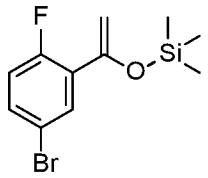
Абсолютная конфигурация хиральных центров (отмеченных как *R* и/или *S*) может быть обоснована. Синтез всех конечных соединений начинали с промежуточных соединений с известной абсолютной

конфигурацией в соответствии с практикой, описанной в литературных источниках (например, промежуточное соединение 20), или получали путем соответствующих методик синтеза (например, образование сульфонамида Эллмана в промежуточном соединении 3). Определение абсолютной конфигурации дополнительных стереоцентров затем можно проводить с помощью стандартных способов ЯМР.

А. Получение промежуточных соединений

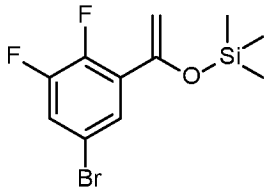
Пример А1

Получение промежуточного соединения 1



Смесь LiHMDS (1 М в THF, 719 мл, 719 ммоль) в THF (2 л) перемешивали при -78°C в течение 30 мин. 5'-бром-2'-фторацетофенон (120 г, 553 ммоль) добавляли по каплям при -78°C на протяжении 40 мин., затем реак. см. перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Добавляли TMSCl (78 г, 719 ммоль) при -78°C на протяжении 40 мин., после чего перемешивали реак. см. при 25°C в течение 30 мин. Добавляли NH_4Cl во льду/воде и EtOAc. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, орг. слой высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (155 г, 90% чистота, 87%).

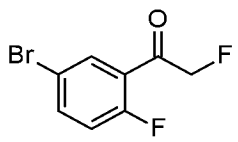
Получение промежуточного соединения 66



Соединение I-66 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения I-1, начиная с 1-(5-бром-2, 3-дифторфенил)-этанона [1600511-63-4].

Пример А2

Получение промежуточного соединения 2



Промежуточное соединение 1 (310 г, 1,071 моль) в MeCN (1,5 л) охлаждали до 5°C. Добавляли порциями Selectfluor™ (417,4 г, 1,178 моль) и реак. см. перемешивали при 5°C в течение 5 мин., затем при 25°C в течение 80 мин. Летучие вещества удаляли *in vacuo* и остаток разделяли между EtOAc и водой. Орг. слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (диоксид кремния; петролейный эфир/EtOAc, от 100/0 до 20/1) с получением необходимого продукта (242 г, 90% чистота, 85%).

Альтернативный способ (1) получения промежуточного соединения 2

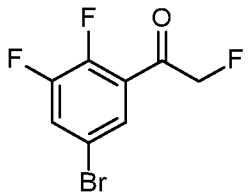
BuLi (2,5 M в гексанах, 20 мл, 50 ммоль) добавляли по каплям к раств. диизопропиламина (7 мл, 50 ммоль) в THF (125 мл) при -70°C в атмосфере азота. Через 30 мин. добавляли по каплям 4-бромфторбензол (5 мл, 45,5 ммоль) и реак. см. перемешивали в течение 30 мин. при -70°C. Затем добавляли этилфторацетат (5,3 мл, 54,6 ммоль) и реак. см. перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем выливания в насыщ. раств. NH_4Cl. Продукт экстрагировали с помощью Et_2O, орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; гептан/DCM, от 100/0 до 0/100). Необходимые фракции собирали и растворители выпаривали *in vacuo* с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (5,1 г, 48%).

Альтернативный способ (2) получения промежуточного соединения 2

18-Краун-6 (185 мг, 0,7 ммоль) добавляли к перемешанной смеси KF (1,182 г, 20 ммоль) в MeCN (4 мл) при к. т. Реак. см. перемешивали при 90°C в течение 30 мин., а затем порциями добавляли 5-бром-2-фторфенацилбромид (2,959 г, 10 ммоль). Реак.

см. перемешивали при 90°C в течение 18 ч., затем обеспечивали достижение к. т. и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток разделяли между водой и EtOAc, орг. слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; гептан/DCM, от 100/0 до 60/40). Необходимые фракции собирали и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта (1,1 г, 47%).

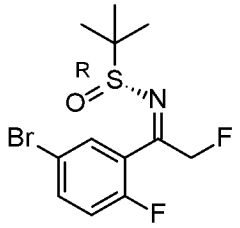
Получение промежуточного соединения 67



Соединение I-67 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения промежуточного соединения 2 (первый способ), начиная с соединения I-66 (13,2 г, 42,94 ммоль) с выходом 43%.

Пример A3

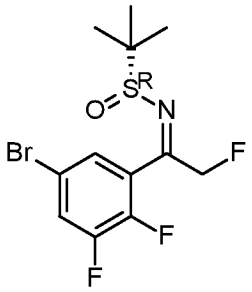
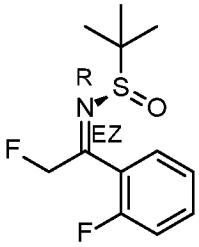
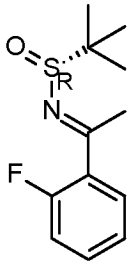
Получение промежуточного соединения 3



Промежуточное соединение 3 получали в соответствии с методикой, аналогичной методике, описанной в WO 2014/134341 A1, начиная с промежуточного соединения 2. Стереохимия двойной связи не была определена на этой стадии.

Получение промежуточных соединений 68-70

Промежуточные соединения 68-70 получали аналогичным путем, что и соединение I-3, из отмеченных исходных материалов.

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-68	I-67
 I-69	2-фтор-1-(2-фторфенил)-этанон
 I-70	1-(2-фторфенил)-этанон

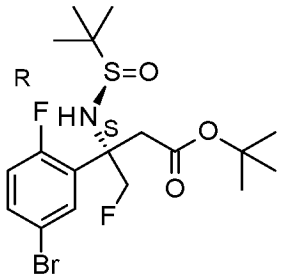
Пример А4

Получение промежуточного соединения 6

Промежуточное соединение 6 можно получать, следуя любой из методик из трех стадий, представленных ниже.

Методика 1

1) Получение промежуточного соединения 4

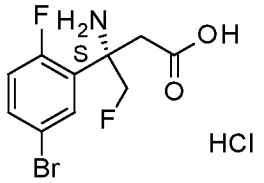


Смесь диизопропиламина (2,69 г, 26,6 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали при

-78°C в атмосфере азота. BuLi (2,5 M в гексанах, 10,6 мл, 26,6 ммоль) добавляли по каплям и реак. см. перемешивали при -78°C в течение 15 мин. По каплям добавляли трет-бутилацетат (3,09 г, 26,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям

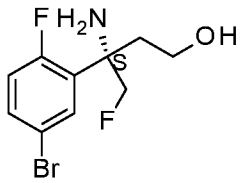
добавляли раств. промежуточного соединения 3 (5 г, 13,3 ммоль) в THF (50 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч. до завершения реакции, показанного посредством TLC. После гашения с помощью насыщ. раств. NH_4Cl следовала экстракция с помощью EtOAc. Орг. слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного материала, который очищали посредством колоночной хроматографии (диоксид кремния; петролейный эфир/EtOAc, от 50/1 до 10/1) с получением необходимого продукта в виде масла (4 г, 90% чистота, 60%).

2) Получение промежуточного соединения 5



Промежуточное соединение 4 (200 г, 396,15 ммоль) растворяли в HCl в диоксане (4 М, 1,5 л). Реак. см. перемешивали в течение 5 ч. при 80°C до завершения реакции, показанного посредством LC-MS, затем ее охлаждали до к. т. Твердое вещество собирали, промывали с помощью MTBE (2×1 л) и высушивали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 5 в виде соли с HCl (130 г, чистота 93%, 92%).

3) Получение промежуточного соединения 6

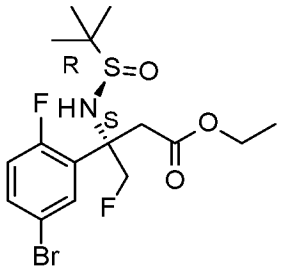


Смесь промежуточного соединения 5 (70 г, 211,8 ммоль) в THF (120 мл) перемешивали при 0°C в атмосфере азота. По каплям добавляли BH_3.THF (1 М, 800 мл, 800 ммоль), реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., а затем выливали в $NaHCO_3$ (200 г) и лед (2 кг). Добавляли EtOAc (1 л), смесь перемешивали при к. т., а затем экстрагировали с помощью EtOAc. Орг. слой высушивали (Na_2SO_4). Посредством удаления летучих веществ *in vacuo* получали необходимое соединение (55 г). Эту партию очищали посредством колоночной хроматографии и кристаллизовали с помощью

хлористоводородной кислоты перед применением (см., например, в настоящем документе ниже).

Методика 2

1) Получение промежуточного соединения 7

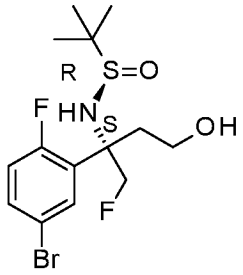


3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную обратным холодильником и капельной воронкой тщательно высушивали, а затем наполняли пылью Zn (11,6 г, 177,4 ммоль) и CuCl (1,756 г, 17,74 ммоль). Два твердых вещества смешивали в медленном потоке азота. Добавляли сухой THF (40 мл) с получением темной взвеси. Полученную в результате реак. см. нагревали с обратным холодильником и энергично перемешивали в течение 30 мин. Затем баню для нагревания удаляли, при этом продолжая энергичное перемешивание, а капельную воронку заполняли этилбромацетатом (4,92 мл, 44,35 ммоль) в сухом THF (20 мл). Медленно и аккуратно по каплям добавляли раств., пока не начинался возврат флегмы растворителя. Затем продолжали добавление со скоростью, которая поддерживала контролируемый возврат флегмы. После завершения добавления реак. см. перемешивали в течение дополнительных 30 мин. при к. т., а затем при 50°C в течение 30 мин. После охлаждения смеси до 0°C капельную воронку заполняли промежуточным соединением 3

(6 г, 17,74 ммоль) и сухим THF (20 мл). Затем данный раств. добавляли по каплям к реак. см., которую перемешивали в течение дополнительных 4 ч. при 0°C. Последующая фильтрация через подушку из Celite® и промывание Zn и фильтрационной подушки с помощью Et_2O (x2) обеспечивали смесь, которую промывали с помощью 0,25 M водн. HCl, затем с помощью насыщ. раств. $NaHCO_3$ (x2) и наконец солевым раствором. После высушивания (Na_2SO_4) и концентрирования *in vacuo* остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид

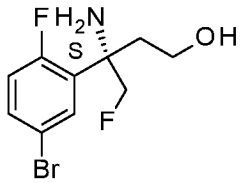
кремния; DCM) с получением необходимого продукта в виде желтого масла (7,19 г, 95%).

2) Получение промежуточного соединения 8



По каплям добавляли $LiBH_4$ (2 М в THF, 1,81 мл, 3,626 ммоль) в раств. промежуточного соединения 7 (773 мг, 1,813 ммоль) в THF (8 мл) в атмосфере азота при 0°C. Реак. см. перемешивали при 0°C в течение 30 мин., в течение 2 ч. при к. т., а затем аккуратно гасили уксусной кислотой (0,4 мл) в воде (10 мл). Добавляли EtOAc, после чего водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc, орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, которое использовали как таковое на следующей стадии реакции (696 мг, количественный выход).

3) Получение промежуточного соединения 6

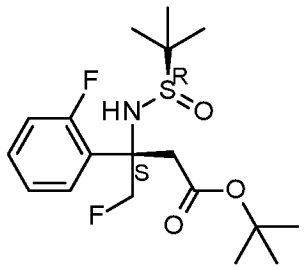


К раств. промежуточного соединения 8 (696 мг, 1,81 ммоль) в MeOH (5,8 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане, 5,8 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo* и совместно выпаривали с толуолом с получением неочищенного вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (507 мг, количественный выход).

Партию из 15 г промежуточного соединения 6 очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента (DCM/7 н. NH_3 в MeOH, от 1:0 до 9:1). Фракции продукта выпаривали с обеспечением прозрачного стекла, которые переносили в 6 н. HCl/2-пропанол, выпаривали до сухого состояния и снова растворяли в 2-пропаноле. Полученные кристаллы фильтровали и

высушивали с получением промежуточного соединения 6 (13,5 г, в виде соли HCl).

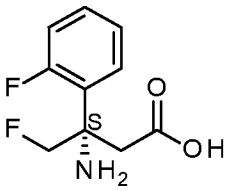
4) Получение промежуточного соединения 71



К перемешанному раствору диизопропиламина (156,1 г, 1,54 моль) в THF (1 л) при -78°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли n-BuLi (617,0 мл, 1,54 моль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин., после чего по каплям добавляли трет-бутилацетат (179,2 г, 1,54 моль), а смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли хлортитантриизопропоксид (1,54 л, 1,54 моль) и смесь дополнительно перемешивали в течение 50 мин.

По каплям добавляли раствор соединения I-69 (160 г, 0,62 моль) в THF и смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раств. NH_4Cl (2 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×3 л). Объединенные орг. слои высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; петролейный эфир/EtOAc 5/1) с получением соединения I-71 (135 г, 53%) в виде белого твердого вещества.

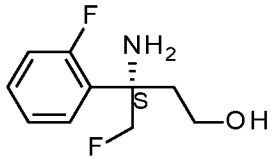
5) Получение промежуточного соединения 72



. HCl

Соединение I-72 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения I-5, начиная с соединения I-71.

6) Получение промежуточного соединения 73

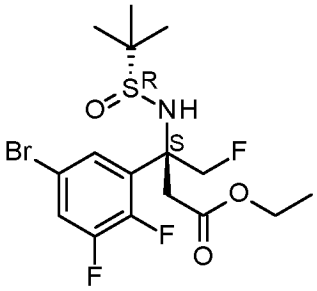
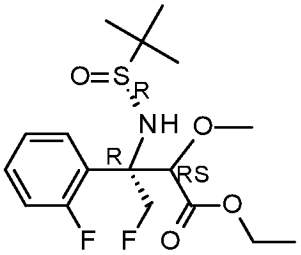


.HCl

Соединение I-73 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения I-6 (методика 1), начиная с соединения I-72.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 74-75

Промежуточные соединения 74-75 получали аналогичным путем, что и соединение I-7, из отмеченного исходного материала.

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-74	I-68
 I-75	I-69

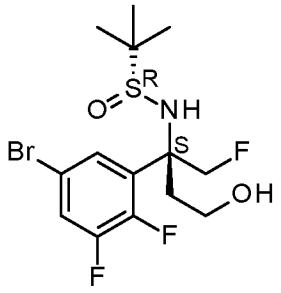
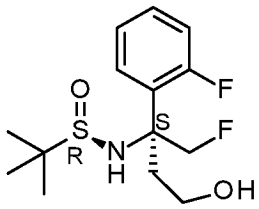
В качестве альтернативы, соединение I-75 синтезировали следующим образом.

К раствору LDA (2 M в смеси THF/гептан/этилбензол, 100 мл, 200 ммоль) в THF (450 мл) добавляли этилметоксиацетат (25 мл, 208,9 ммоль) при -78°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин., после чего по каплям добавляли хлортриизопропокстититан(IV) (200 мл, 200 ммоль). Раствор перемешивали в течение еще 30 мин., после чего добавляли раствор соединения I-69 (24,5 г, 79,5 ммоль) в THF (450 мл) при -78°C. Раствор перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Добавляли NH_4Cl к RM, которую перемешивали в течение 10 мин., после чего добавляли Dicalite®, а RM фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc.

Водн. слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (фильтр, заполненный диоксидом кремния; гептан/EtOAc, от 8/2 до 3/7). Продукт, содержащий фракции, концентрировали и высушивали в течение ночи в вакуумной печи при 55°C с получением соединения I-75 (29,2 г, 97%, чистота 78%) в виде оранжевого масла.

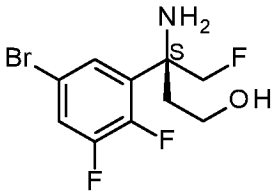
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 76-77

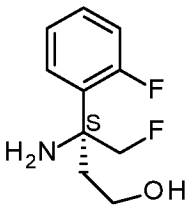
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным путем, что и соединение I-8, из отмеченного исходного материала.

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-76	I-74
 $.C_2H_4O_2$ I-77	I-75

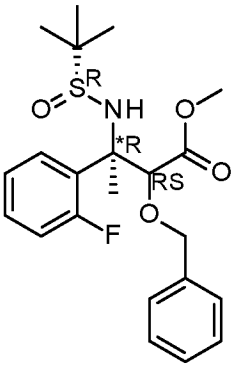
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 78 И 73 (альтернативная методика)

Промежуточные соединения 78 и 73 получали аналогичным путем, что и соединение I-6 (методика 2), из отмеченного исходного материала.

Промежуточное соединение	Исходный материал
 .HCl I-78	I-76

 I-73	I-77

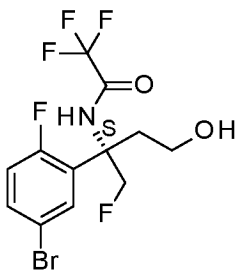
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 79



LDA (2 M в THF/гексан, 8,57 г, 35,52 ммоль) добавляли по каплям к раствору метил-2-(бензилокси)ацетата ([31600-43-8], 20 г, 88,79 ммоль) в сухом THF (на молекулярных ситах, 130 мл) при -78°C. Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. По каплям добавляли хлортитантриизопропоксид (1 M в гексане, 90 мл, 90 ммоль) и полученную в результате смесь дополнительно перемешивали 55 мин. при -78°C. Раствор соединения I-70 (8,57 г, 35,52 ммоль) в сухом THF (60 мл) медленно добавляли к раствору, который перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Медленно добавляли насыщ. раств. NH_4Cl. Смесь фильтровали на Celite® и промывали с помощью EtOAc. Орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; EtOAc/гептан, от 10/90 до 60/40) с получением соединения I-79 (13,5 г, 90%, 26:74 смесь диастереоизомеров) в виде желтого масла.

Пример A5

Получение промежуточного соединения 9

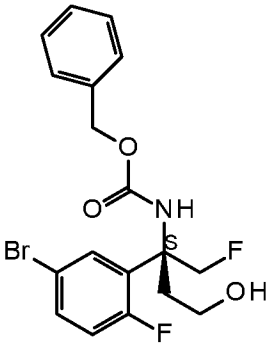


К раств. промежуточного соединения 6 (3,20 г, 11,42 ммоль) в DCM (1,9 мл) при 0°C добавляли Et_3N, после чего по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид. Полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 7 ч., пока LC-MS не демонстрировала практически полное превращение. Добавляли воду и орг. слой отделяли, промывали с помощью 1 н. HCl, а затем смесью солевого раствора и насыщ. водн. $NaHCO_3$. Высушивание ($MgSO_4$), фильтрация и выпаривание растворителя обеспечивали получение желтых кристаллов, которые высушивали *in vacuo* (4,42 г, 96% чистота, 99%).

Промежуточное соединение 9 также получали из гидрохлоридной соли промежуточного соединения 6.

К раствору промежуточного соединения 6.HCl (12,5 г, 40 ммоль) и Et_3N (11,5 мл, 83 ммоль) в DCM (126,5 мл) при 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (6,0 мл (43,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли 1 н. HCl и слои отделяли, затем добавляли 1 н. NaOH и слои отделяли. Органический слой промывали насыщ. вод. $NaHCO_3$, а затем солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 9 (11,5 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

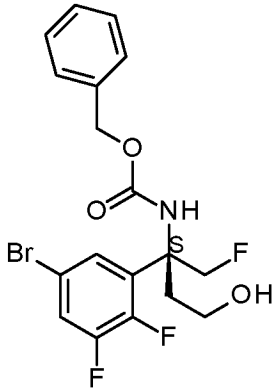
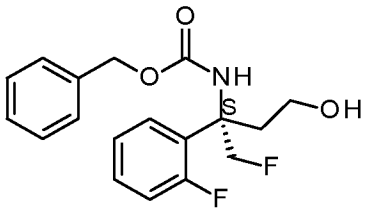
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 40



Промежуточное соединение 6 (35,5 г, 112 ммоль) растворяли в деминерализованной воде (213 мл) в трехгорлой круглодонной колбе, снабженной механическим перемешиванием. Добавляли карбонат натрия (23,8 г, 224 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли бензилхлорформиат (24,0 мл, 168 ммоль) и реакционную смесь перемешивали с помощью механического перемешивания в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали. Водный слой отбрасывали. Осадок на фильтре растирали с помощью гептана, фильтровали и высушивали in vacuo с получением промежуточного соединения 40 в виде белого твердого вещества (42,2 г, 91%).

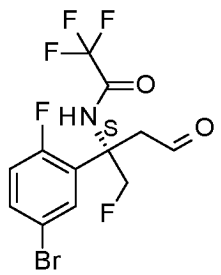
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 80-81

Промежуточные соединения 80-81 получали аналогичным путем, что и соединение I-40, из отмеченного исходного материала.

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-80	I-78
 I-81	I-73

Пример A6

Получение промежуточного соединения 10

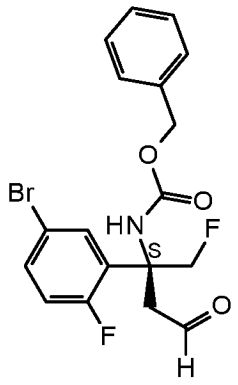


Периодинан Десса-Мартина (11,43 г, 26,95 ммоль) добавляли порциями к раств. промежуточного соединения 9 (4,4 г, 11,23 ммоль) в DCM (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. Через 4 ч. LC-MS демонстрировала частичное превращение. Порциями добавляли дополнительное количество 1,2 экв. реагента Десса-Мартина и смесь перемешивали в течение 2 ч. LCMS демонстрировала полное превращение. Реакционную смесь обрабатывали насыщ. раств. $NaHCO_3$, а затем 10% раств. $NaHSO_3$ с перемешиванием в течение ночи при к. т. Затем отделяли орг. фазу и водн. фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 100/0 до 0/100). Фракции продукта выпаривали с обеспечением промежуточного соединения 10 в виде прозрачного масла (3,74 г, 89%).

Дополнительную партию промежуточного соединения 10 также синтезировали следующим образом.

Периодинан Десса-Мартина (19,5 г, 46 ммоль) добавляли порциями к раствору промежуточного соединения 9 (11,5 г, 29 ммоль) в DCM (208,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т., затем обрабатывали насыщ. водн. $NaHCO_3$, а затем 10% раствором Na_2SO_3 и перемешивали 2 ч. при к. т. Органическую фазу затем отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc в гептане, от 0/100 до 40/60). Необходимые фракции собирали и выпаривали in vacuo с получением промежуточного соединения 10 (10,7 г, 97%) в виде желтоватого кремообразного масла.

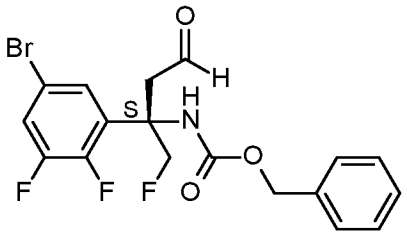
Получение промежуточного соединения 41

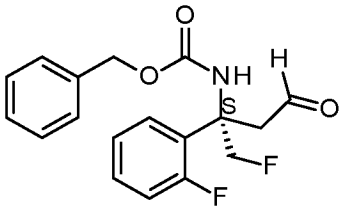
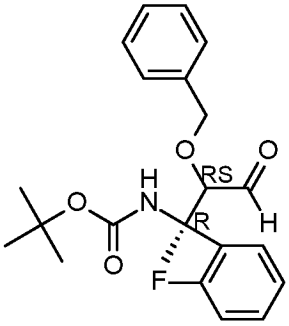
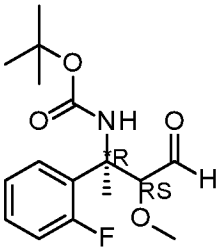


Периодинан Десса-Мартина (59 г, 140 ммоль) добавляли порциями к раствору промежуточного соединения 40 (37 г, 89 ммоль) в DCM (635 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. 45 мин. Затем реакционную смесь обрабатывали водн. насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл), затем водн. насыщ. Na_2SO_3 (100 мл), после чего ее перемешивали 2 ч. при к. т. Органическую фазу затем отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане, градиент: от 0/100 до 40/60). Необходимые фракции собирали и выпаривали in vacuo с получением промежуточного соединения 41 в виде желтого кремообразного масла (27,5 мг, 75%).

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 82-84 И 112

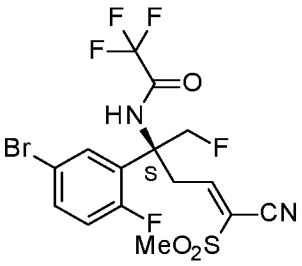
Промежуточные соединения 82-84 и 112 получали аналогичным путем, что и соединение I-41, из отмеченного исходного материала.

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-82	I-80

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-83	I-81
 I-84	I-97
 I-112	I-111

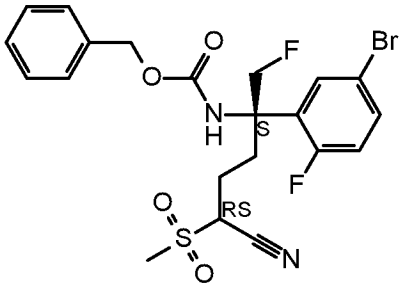
Пример A7

Получение промежуточного соединения 11



Промежуточное соединение 10 (3,73 г, 9,97 ммоль) растворяли в MeOH (56 мл). Добавляли MgO (243 мг, 6,037 ммоль), а после этого 2-(метилсульфонил)ацетонитрил (1,425 г, 11,97 ммоль). Реак. см. перемешивали в течение 1 ч. при к. т., затем фильтровали над Dicalite® и растворитель выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 100/0 до 0/100) с получением материала, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

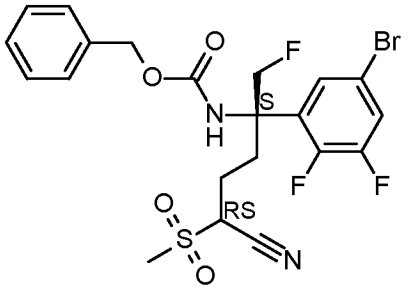
Получение промежуточного соединения 42

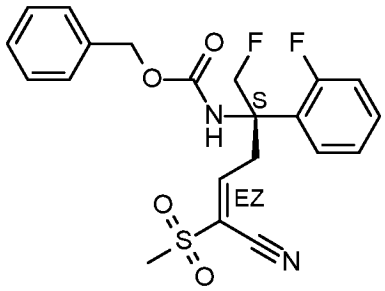
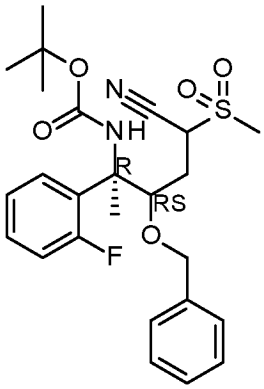


2-(Метилсульфонил)ацетонитрил (15,9 г, 133 ммоль) и оксид магния (4,0 г, 100 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 41 (27,5 г, 66,7 ммоль) в MeOH (344 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 7 ч. Затем обеспечивали достижение реакционной смесью к. т., ее фильтровали над Dicalite® и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь растворяли в THF (1,37 л), охлаждали до 0°C и добавляли $NaBH_4$ (2,52 г, 66,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин., после чего добавляли HCl (1 н.) до достижения pH, составляющего 7. Затем добавляли 10% раствор $NaHCO_3$ (150 мл) и DCM (500 мл). Органический слой отделяли, высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане, градиент: от 0/100 до 30/70). Необходимые фракции выпаривали с получением промежуточного соединения 42 в виде белой пены (28,0 г, 81%).

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 85-87

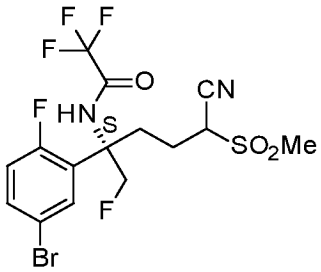
Промежуточные соединения 85-87 получали аналогичным путем, что и соединение I-42, из отмеченного исходного материала.

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-85	I-82

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-86	I-83
 I-87	I-84 N.B. Температура реакции 0°C до добавления $NaBH_4$ (без замены растворителя), затем 10°C

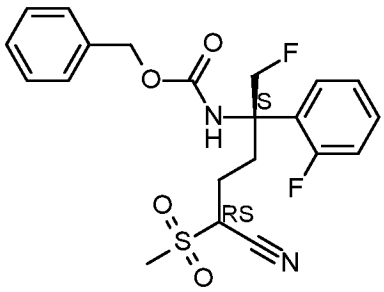
Пример A8

Получение промежуточного соединения 12



Промежуточное соединение 11 (2,63 г, 5,53 ммоль) перемешивали в THF (53 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли $NaBH_4$ (314 мг, 8,3 ммоль) и реак. см. перемешивали в течение 3 ч. при 0°C. Добавляли лед, избыток HCl (1 н.) и воду, а после этого EtOAc. Повышали основность ледяной смеси с помощью NaOH (1 н.), орг. слой отделяли и водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; DCM/(7 н. NH_3 в MeOH) от 100/0 до 90/10) с получением промежуточного соединения 12 (678 мг, 57% чистота, 15%).

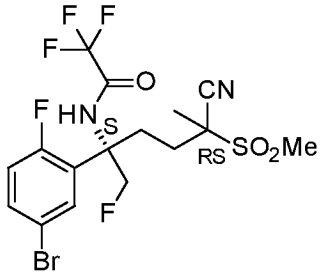
Получение промежуточного соединения 88



Соединение I-88 получали аналогичным путем, что и соединение I-12 из соединения I-86.

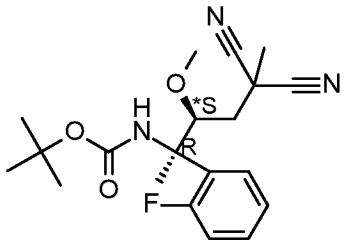
Пример A9

Получение промежуточного соединения 13



Промежуточное соединение 12 (830 мг, 1,74 ммоль) растворяли в THF (26 мл) и перемешивали в атмосфере азота при 0°C. Добавляли NaH (60% суспензия в минеральном масле, 83 мг, 2,09 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. при 0°C. Наконец добавляли MeI (0,13 мл, 2,09 ммоль) и реак. см. перемешивали в течение 2 ч. при 0°C. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; DCM/MeOH от 100/0 до 90/10). После выпаривания растворителя получали промежуточное соединение 13 в виде прозрачного стекла (845 мг, 99%).

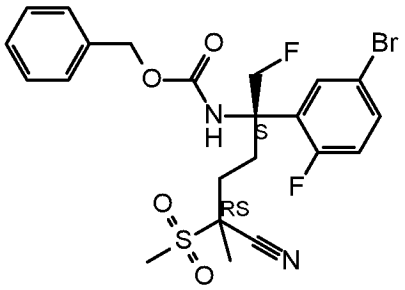
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 113



К раствору соединения I-121 (298 мг, 0,83 ммоль) в THF (10

мл) добавляли CH_3I (0,10 мл, 1,65 ммоль) и Cs_2CO_3 (295,5 мг, 0,91 ммоль) при 0°C. RM перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляли NH_4Cl и EtOAc и слои разделяли. Орг. слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией (Redisep Gold, 24 г; гептан/EtOAc, от 100/0 до 60/40) с получением соединения I-113 (254 мг, 82%) в виде бесцветного масла.

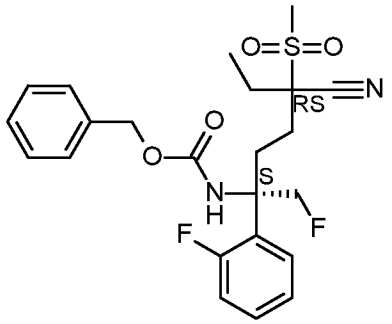
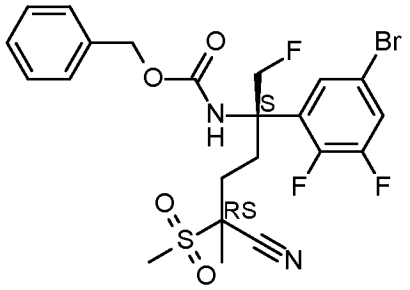
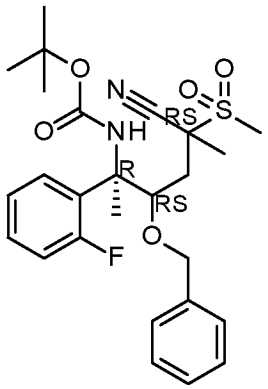
Получение промежуточного соединения 43



Промежуточное соединение 42 (28,0 г, 54,3 ммоль) растворяли в THF (808 мл) и перемешивали в атмосфере N_2 при 10°C. Добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 3,91 г, 97,8 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 15 мин. при 10°C в атмосфере N_2. Затем добавляли CH_3I (3,72 мл, 59,8 ммоль), снова продолжали перемешивание в течение 45 мин. при 10°C. Потом гасили реакционную смесь с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc. Орг. слой отделяли, высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане, градиент: от 0/100 до 30/70). Необходимые фракции собирали и выпаривали in vacuo с получением промежуточного соединения 43 в виде белой пены (26,6 мг, 92%).

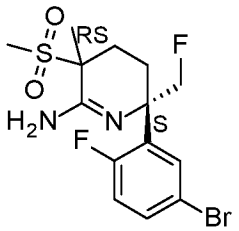
Получение промежуточных соединений 89-91

Промежуточные соединения 89-91 получали аналогичным путем, что и соединение I-43, из отмеченных исходных материалов.

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-89	I-88 CH_3CH_2I (после добавления реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч.)
 I-90	I-85
 I-91	I-87 N.B. Температура реакции 0°C

Пример A10

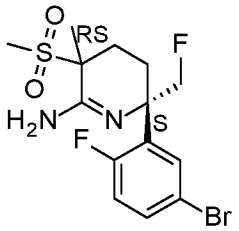
Получение промежуточного соединения 14



Добавляли AcCl (1,5 мл, 21,1 ммоль) в охлажденный льдом раств. MeOH (8 мл). Затем добавляли промежуточное соединение 13 (558 мг, 1,136 ммоль), растворенное в MeOH (2 мл), и реак. см. нагревали в течение 32 ч. при 120°C в герметизированном сосуде, покрытом Teflon®. После охлаждения до к. т. смесь выливали в охлажденный льдом раств. 1 н. NaOH и экстрагировали с помощью

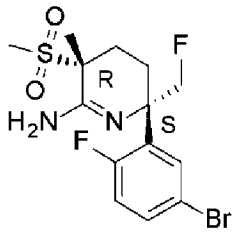
EtOAc (x3). Объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; DCM/(7 н. NH_3 в MeOH) от 100/0 до 90/10) с получением смеси диастереоизомеров (198 мг, 44%).

Альтернативный способ получения промежуточного соединения 14

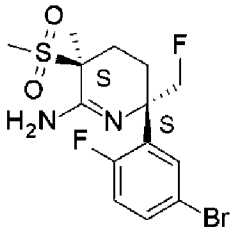


Добавляли HCl (37% в воде, 1,2 мл, 14,8 ммоль) к раствору промежуточного соединения 13 (391 мг, 0,80 ммоль) в MeOH (1 мл) и смесь нагревали в течение 48 ч. при 130°C, пока посредством LC-MS не было показано полное превращение. После охлаждения до к. т. смесь выливали в охлажденный льдом раствор NaOH (1 н.) и экстрагировали с помощью EtOAc (x3). Объединенные органические слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo* с получением смеси диастереоизомеров.

Разделение на промежуточное соединение 14a и промежуточное соединение 14b



Промежуточное соединение 14a



Промежуточное соединение 14b

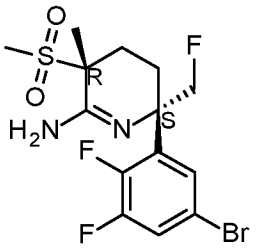
Промежуточное соединение 14 можно разделять на диастереоизомеры, промежуточное соединение 14a (28-31% выход из промежуточного соединения 13) и промежуточное соединение 14b (36-37% выход из промежуточного соединения 13), посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 100/0 до 0/100).

Альтернативный способ получения промежуточных соединений

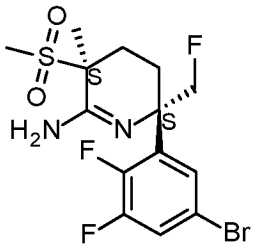
14a и 14b

HCl (9 M в H_2O, 44,8 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 43 (6,4 г, 12,1 ммоль) в уксусной кислоте (34,6 мл) в автоклаве из сплава Хастеллой (кислотоустойчивого), обеспеченном механическим перемешиванием. Полученную взвесь нагревали 4 ч. при внутренней температуре 140°C (температура кожуха 180°). После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью 1 н. NaOH и EtOAc и перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем смесь фильтровали и оставшееся твердое вещество промывали с помощью EtOAc и воды, пока совсем не останется соединения в твердом состоянии. Органический слой фильтрата отделяли и водн. слой экстрагировали еще раз с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель; EtOAc в гептане, градиент: от 0/100 до 50/50). Необходимую фракцию (первую фракцию) собирали и выпаривали in vacuo с получением промежуточного соединения 14a в виде белого твердого вещества (1,84 г, 38%). Вторую фракцию собирали и выпаривали с получением промежуточного соединения 14b в виде прозрачного стекла (1,46 г, 31%).

Получение промежуточных соединений 92a и 92b



I-92a



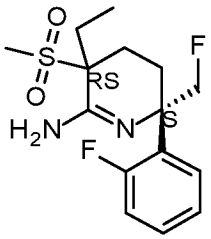
I-92b

Стадия 1. Соединение I-90 (301 мг, 0,55 ммоль) растворяли в HBr (33% в AcOH, 44,5 мг, 0,55 ммоль) в атмосфере N_2 при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при 0°C. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и добавляли насыщ. раств. $NaHCO_3$. Орг. слой экстрагировали, высушивали ($MgSO_4$), концентрировали in vacuo и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; гептан/EtOAc от 1/0 до 5/5). Фракции продукта собирали и

выпаривали с получением 207 мг (91%) оранжевого масла.

Стадия 2. HCl (9 M в H_2O, 1,85 мл, 16,6 ммоль) добавляли к раствору масла, выделенного на стадии 1 (206 мг, 0,5 ммоль) в AcOH (1,43 мл) в пробирке для воздействия микроволнами, и смесь перемешивали при микроволновом облучении при 140°C в течение 10 ч. К смеси добавляли EtOAc и воду, затем добавляли Na_2CO_3, пока pH не становился основным. Органический слой отделяли и водн. слой экстрагировали еще раз с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали с получением коричневого масла, которое очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм; подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением соединения I-92a (20 мг, 10%) и соединения I-92b (34 мг, 17%) в виде грязно-белых твердых веществ.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 93

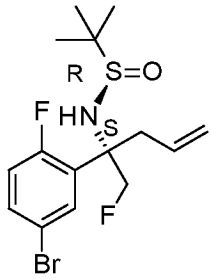


I-93

Соединение I-93 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения соединений I-92a и b, начиная с соединения I-89 (N.B. время реакции стадии 2 при микроволновом облучении составляет 2 ч.).

Пример A11

Получение промежуточного соединения 15



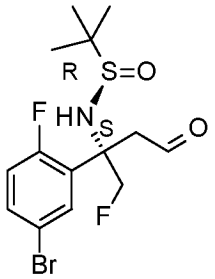
Бромид аллилмагния (1 M в Et_2O, 25,1 мл, 25,1 ммоль) добавляли по каплям в раств. промежуточного соединения 3 (5 г, 14,78 ммоль) в DCM в атмосфере азота с такой скоростью, чтобы

поддерживать температуру на уровне около -50°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -50°C, а затем обеспечивали достижение температуры -20°C. По каплям добавляли 10% водн. раств. NH_4Cl в атмосфере азота. Орг. слой отделяли и водн. слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением неочищенного вещества, очищенного посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 100/0 до 50/50).

Фракции продукта собирали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением промежуточного соединения 15 (3,6 г, 64%).

Пример A12

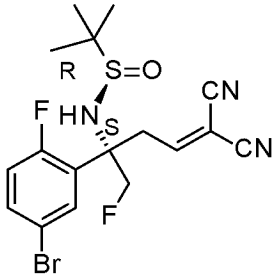
Получение промежуточного соединения 16



К раств. промежуточного соединения 15 (1,42 г, 3,734 ммоль) в смеси ацетона (150 мл) и воды (7,5 мл) добавляли небольшое количество Sudan III. Раств. охлаждали до 0°C и пропускали смесь O_3/O_2 через колбу до исчезновения красного цвета (2 ч.). Затем реакционную смесь продували азотом в течение 2 мин. и разбавляли с помощью воды и DCM. Орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением промежуточного соединения 16 (1,2 мг, 84%).

Пример A13

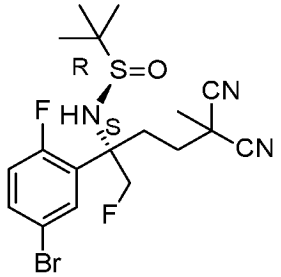
Получение промежуточного соединения 17



Промежуточное соединение 16 (2,05 г, 5,363 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). Добавляли MgO (131 мг, 3,25 ммоль), затем метилцианоацетат (425 мг, 6,435 ммоль) и реак. см. перемешивали в течение 8 ч. при к. т. Затем смесь фильтровали над Dicalite®, промывали с помощью MeOH и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 100/0 до 50/50) с получением промежуточного соединения 17 (2 г, 87%).

Пример A14

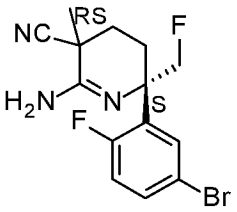
Получение промежуточного соединения 18



Согласно способу синтеза, аналогичному способу, описанному для синтеза промежуточного соединения 13, промежуточное соединение 18 получали, начиная с промежуточного соединения 17.

Пример A15

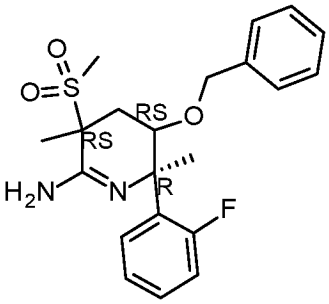
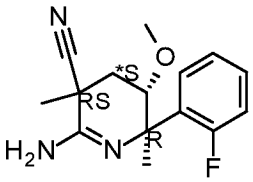
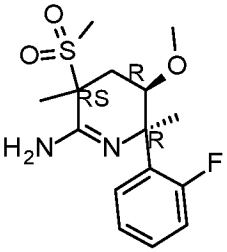
Получение промежуточного соединения 19



Промежуточное соединение 18 (380 мг, 0,851 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (11,2 мл). Реак. см. нагревали в течение 12 ч. при 80°C. Затем растворитель удаляли *in vacuo* и остаток растворяли в DCM. Добавляли 10% водн. раств. Na_2CO_3 до момента, когда pH водн. слоя становился основным. Орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; DCM/(7 н. NH_3 в MeOH), от 100/0 до 90/10) с получением промежуточного соединения 19 (160 мг, 55%).

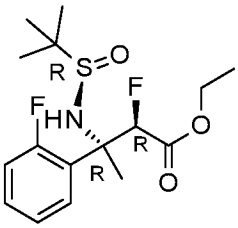
Получение промежуточных соединений 94, 114 и 115

Промежуточные соединения 94, 114 и 115 получали аналогичным путем, что и соединение I-19, из отмеченных исходных материалов.

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-94	I-91 (N.B. Реакцию выполняли при к. т., 3 ч.)
 I-114	I-113 (N.B. Температура реакции 45°C)
 I-115	I-117 (NB. Температура реакции 50°C)

Пример A16

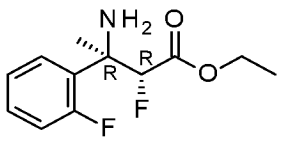
Получение промежуточного соединения 20



Согласно способу синтеза, аналогичному способам, описанным в литературе (см., например, WO 2011138293 A1) промежуточное соединение 20 получали за две стадии, начиная с коммерчески доступного 2'-фторацетофенона (CAS: 445-27-2). Стереохимию определяли на основе данных из литературы.

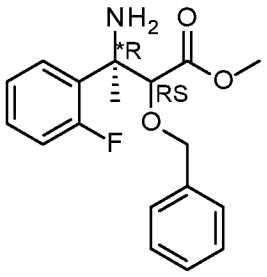
Пример A17

Получение промежуточного соединения 21



Промежуточное соединение 20 (789,43 г, 2,045 моль) растворяли в MeOH (3,31 л), а затем добавляли HCl (4 M в диоксане, 639 мл, 2,556 моль) на протяжении 60 мин. при 21°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т., затем обеспечивали отстаивание в течение ночи. Затем растворитель выпаривали и остаток поглощали в 2 л DCM. Добавляли 2 л воды, фазы разделяли и орг. слой промывали еще раз с помощью HCl (1 н. в воде, 500 мл). Кислотные водн. слои перемешивали с DCM (2 л) и добавляли насыщ. раств. $NaHCO_3$ (3 л) до достижения основности, затем pH доводили до pH 6-7 с помощью 46 мл концентрированной HCl для разрушения эмульсии и получения четко выраженных слоев. Орг. слой отделяли и водный слой обрабатывали еще раз с помощью DCM (600 мл) и раств. $NaHCO_3$ (100 мл). Объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал использовали как таковой на следующей стадии (390 г, 78%).

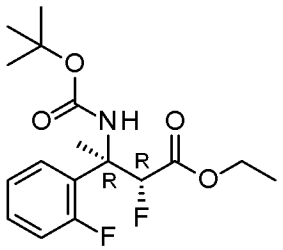
Получение промежуточного соединения 95



Соединение I-95 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения I-21, начиная с соединения I-79.

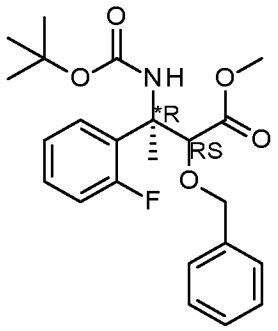
Пример A18

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 22



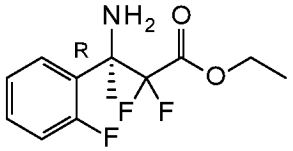
Промежуточное соединение 21 (26 г, 106,88 ммоль) растворяли в MeOH (116 мл), затем добавляли BOC-ангидрид (69,98 г, 320,65 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 7 ч., затем растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 100/0 до 80/20). Продукт получали в виде желтоватого масла (36 г, 98%).

Получение промежуточного соединения 96



Соединение I-96 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения I-22, начиная с соединения I-95.

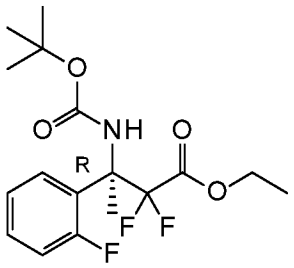
Получение промежуточного соединения 45



Этил(3R)-3-{[(*R*)-трет-бутилсульфинил]амино}-2,2-дифтор-3-(2-фторфенил)бутаноат (15,1 г, 41,32 ммоль, CAS: 1393802-40-8, описанный в US 2015/0232449 и WO 2012/110459) растворяли в 67 мл MeOH, а затем добавляли 4 M HCl в диоксане (20,7 мл, 82,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Растворитель выпаривали. Остаток поглощали в воде и DCM, добавляли несколько дополнительных капель конц. HCl. Органический слой экстрагировали и промывали еще раз с помощью 1 н. HCl. Органический слой удаляли. Объединенные кислотные водн.

слои разбавляли с помощью DCM и добавляли водн. насыщ. раствор $NaHCO_3$ до достижения основности. Органический слой отделяли и водн. слой экстрагировали еще раз с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с обеспечением промежуточного соединения 45 (7,8 г, 29,86 ммоль) в виде желтого масла.

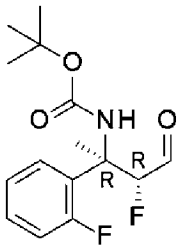
Получение промежуточного соединения 46



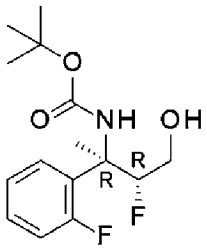
Промежуточное соединение 45 (7,6 г, 29,1 ммоль) растворяли в MeOH (33 мл), затем добавляли BOC-ангидрид (19,048 г, 87,3 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 11 ч., затем при к. т. в течение 11 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 100/0 до 80/20) с получением промежуточного соединения 46 (7,56 г, 74% чистота, 71%).

Пример A19

Получение промежуточного соединения 23 и промежуточного соединения 24



Промежуточное соединение 23



Промежуточное соединение 24

В 5-л четырехгорлой круглодонной колбе промежуточное соединение 22 (40 г, 116,492 ммоль) растворяли в DCM (400 мл) и смесь охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям DIBAL (1 M в гептане, 384,4 мл, 384,4 ммоль). После завершения добавления LC-MS и TLC демонстрировали полное расходование исходного материала. Добавляли тетрагидрат тартрата калия-натрия (494 г,

1,75 моль) в воде (1,8 л) и EtOAc (700 мл) и смесь перемешивали в течение 80 мин. Затем фазы разделяли и водн. слой экстрагировали еще раз с помощью EtOAc. Орг. слои объединяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и летучие вещества удаляли *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 100/0 до 80/20) с получением промежуточного соединения 23 (26 г, 75%) и промежуточного соединения 24 (5 г, 14%).

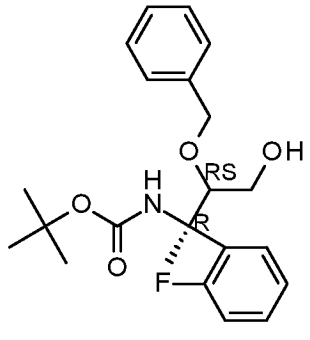
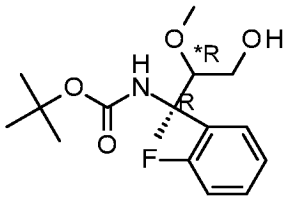
Промежуточное соединение 24 можно превращать в промежуточное соединение 23 с помощью методики, аналогичной методике, представленной для синтеза промежуточного соединения 10, в присутствии пиридина.

Альтернативный способ получения промежуточного соединения 23

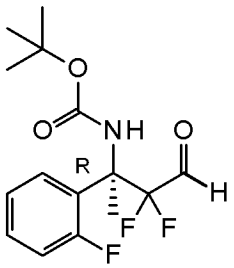
$LiBH_4$ (2 M в THF, 1,657 мл, 3,314 ммоль) добавляли по каплям к раств. промежуточного соединения 22 (569 мг, 1,657 ммоль) в THF (7,4 мл) в атмосфере азота при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин., пока посредством LC-MS не было показано полное превращение, затем ее аккуратно гасили уксусной кислотой (0,4 мл в 10 мл воды). Добавляли EtOAc, орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 23 в виде грязно-белого масла, который использовали как таковое на следующей стадии (499 мг, количественный выход).

Получение промежуточных соединений 97 и 116

Промежуточные соединения 97 и 116 получали аналогичным путем, что и соединение I-23 (альтернативный способ), из отмеченных исходных материалов.

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-97	I-96
 I-116	I-106

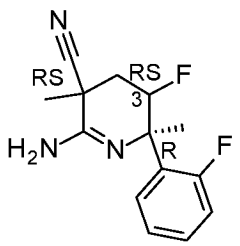
Получение промежуточного соединения 47



DIBAL (1 M в гексанах, 33,588 мл, 33,6 ммоль) добавляли по каплям к перемешанному раствору промежуточного соединения 46 (3,678 г, 10,2 ммоль) в DCM (40 мл) при -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при -78°C. Смесь обрабатывали насыщ. раств. сегнетовой соли и разбавляли с помощью EtOAc. Смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. Смесь обрабатывали солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc. Орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 100/0 до 60/40) с получением промежуточного соединения 47 (2,36 г, 100% чистота, 73%).

Пример A20

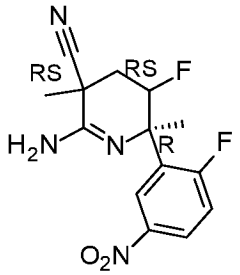
Получение промежуточного соединения 25



Согласно способу синтеза, аналогичного способу, описанному для синтеза (в порядке очередности) промежуточного соединения 17, промежуточного соединения 12, промежуточного соединения 13 и промежуточного соединения 19, промежуточное соединение 25 можно получать, начиная с промежуточного соединения 23. Наблюдали рацемизацию в положении 3.

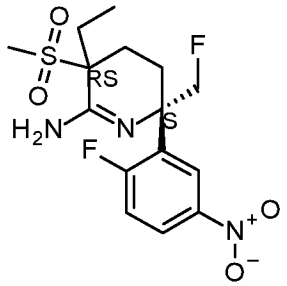
Пример A21

Получение промежуточного соединения 26



Промежуточное соединение 25 (320 мг, 1,215 ммоль) растворяли в H_2SO_4 (13,6 мл) и перемешивали при 0°C. Добавляли KNO_3 (135 мг, 1,337 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. и затем разбавляли с помощью DCM. Аккуратно повышали основность смеси при 0°C посредством использования водн. раств. Na_2CO_3 и твердого Na_2CO_3, орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением твердого вещества, используемого как таковое на следующей стадии (250 мг, 67%).

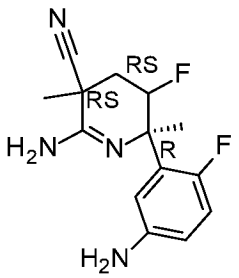
Получение промежуточного соединения 98



Соединение I-98 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения I-26, начиная с соединения I-93.

Пример A22

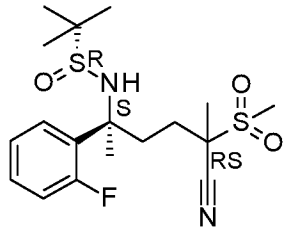
Получение промежуточного соединения 27



Pd/C (10% вес./вес., 86 мг, 0,08 ммоль) суспендировали в MeOH (30 мл) в потоке азота. Добавляли промежуточное соединение 26 (250 мг, 0,81 ммоль) и реак. см. перемешивали в течение 3 ч. в атмосфере водорода, пока посредством LC-MS не было показано завершение реакции. Фильтрация через Dicalite® в атмосфере азота и удаление растворителя *in vacuo* обеспечивали получение неочищенного вещества, которое очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; DCM/(7 н. NH_3 в MeOH), от 100/0 до 90/10). Фракции продукта собирали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением промежуточного соединения 27, используемого без дополнительной очистки в следующей реакции (160 мг, 71%).

Пример A23

Получение промежуточного соединения 28

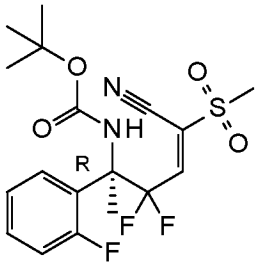


Согласно способу синтеза, аналогичного способу, описанному для синтеза (в порядке очередности) промежуточного соединения 15, промежуточного соединения 11, промежуточного соединения 12 и промежуточного соединения 31, промежуточное соединение 28 можно получать, начиная с известного (R,*E*)-N-(1-(2-фторфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (CAS: 1312718-98-1).

Получение промежуточного соединения 50

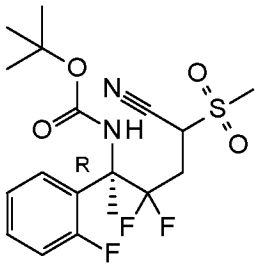
Промежуточное соединение 50 можно получать, следуя любой из методик из трех стадий, представленных ниже.

1) Получение промежуточного соединения 48



Промежуточное соединение 47 (2,36 г, 7,4 ммоль) перемешивали в MeOH (70 мл) при 60°C. Добавляли MgO (449,65 мг, 11,2 ммоль) и $Ti(iPrO)_4$ (10,9 мл, 37,2 ммоль). Добавляли 2-(метилсульфонил)ацетонитрил (2,658 г, 22,3 ммоль) в THF (15 мл). Раствор перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реак. см. фильтровали через Dicalite®, промывали с использованием EtOAc и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток поглощали с помощью EtOAc и H_2O, затем добавляли Dicalite® и суспензию фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc и водный слой экстрагировали еще раз. Органический слой высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Промежуточное соединение 48 использовали как таковое на следующей стадии (3,052 г, 66% чистота, 98%).

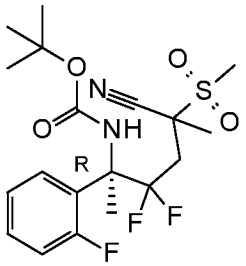
2) Получение промежуточного соединения 49



Промежуточное соединение 48 (3,052 г, 7,3 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и THF (50 мл), перемешивали при 10°C. Добавляли цианоборгидрид натрия (458,36 мг, 7,3 ммоль) и перемешивали в течение 2,5 ч. при 10°C. Добавляли насыщ. раств. NH_4Cl и EtOAc. Орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и

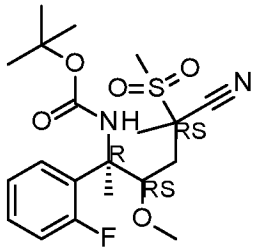
концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; н-гептан/EtOAc, от 100/0 до 60/40) с получением промежуточного соединения 49 (1,48 г, 100% чистота, 48%).

3) Получение промежуточного соединения 50



Промежуточное соединение 49 (1,48 г, 3,5 ммоль) растворяли в THF (40 мл), перемешивали в атмосфере N_2 при 0°C. Добавляли NaH (323,811 мг, 8,1 ммоль), перемешивали в течение 15 мин. при 0°C в атмосфере N_2. Добавляли MeI (0,4 мл, 6,0 ммоль), перемешивали в течение 2,5 ч. при 0°C. Добавляли H_2O и EtOAc. Орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Промежуточное соединение 50 использовали как таковое на следующей стадии (1,680 г, 83% чистота, 110%).

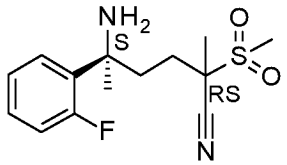
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 117



Промежуточное соединение 117 получали посредством применения методики из трех стадий, аналогичной методике, представленной для синтеза соединения I-50, начиная с соединения I-112.

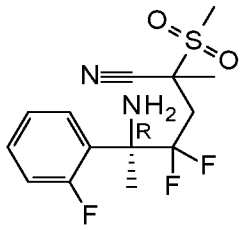
Пример A24

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 29



Промежуточное соединение 29 получали посредством применения в отношении промежуточного соединения 28 условий, представленных для синтеза промежуточного соединения 19 (количественный выход).

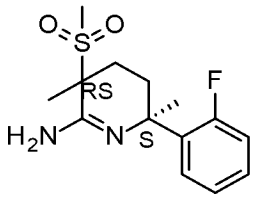
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 51



Промежуточное соединение 50 (1,680 г, 3,9 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (21 мл) и перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Раствор доводили до 80°C в течение 5 ч. Его перемешивали при к. т. в течение ночи. Раствор концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM и промывали с помощью насыщ. раств. $NaHCO_3$, орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in *vacuo*. Реак. см. очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; DCM/MeOH.NH_3, от 100/0 до 96/4) с получением промежуточного соединения 51 (778 мг, 93% чистота, 60%).

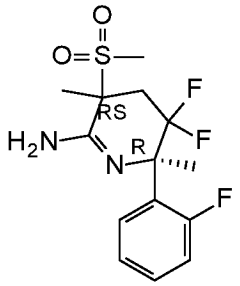
ПРИМЕР A25

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 30



Промежуточное соединение 29 (700 мг, 2,346 ммоль) растворяли в DCM (40,6 мл) при к. т. и добавляли $AlMe_3$ (2 M в толуоле, 3,52 мл, 7,038 ммоль). Реак. см. перемешивали в течение 16 ч., затем разбавляли с помощью насыщ. раств. Na_2CO_3. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (x3), объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), отфильтрованный растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; DCM/(7 н. NH_3 в MeOH) от 100/0 до 90/10). После выпаривания растворителя получали промежуточное соединение 30 в виде светло-желтого масла.

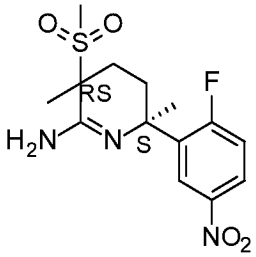
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 52



Промежуточное соединение 51 (314 мг, 0,1 ммоль) растворяли в толуоле (6 мл) и раствор перемешивали при 50°C в атмосфере азота. Добавляли триметилалюминий (1,409 мл, 2 М в толуоле, 2,8 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM и гасили с помощью насыщ. раств. Na_2CO_3. Орг. слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; DCM/7 н. NH_3 в MeOH, от 100/0 до 98/2) с получением промежуточного соединения 52 (184 мг, 100% чистота, 59%).

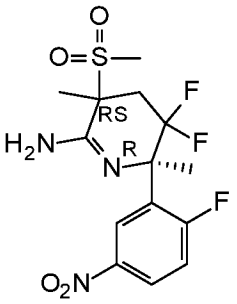
ПРИМЕР A26

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 31



Согласно методике синтеза, аналогичной методике, описанной для синтеза промежуточного соединения 26, промежуточное соединение 31 получали, начиная с промежуточного соединения 30 (94%).

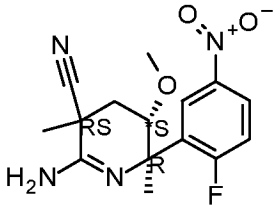
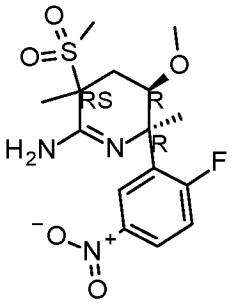
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 53



Промежуточное соединение 52 (239 мг, 0,7 ммоль) растворяли в TFA (1,6 мл) при 0°C, затем охлаждали до -10°C. Добавляли H_2SO_4 (0,381 мл, 7,1 ммоль) и раствор перемешивали при -10°C. Медленно добавляли KNO_3 (79,495 мг, 0,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Реак. см. выливали в эмульсию лед/NH_3/EtOAc (2 мл). Орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Промежуточное соединение 53 использовали как таковое на следующей стадии (285 мг, 93% чистота, колич.).

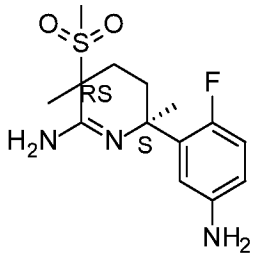
Получение промежуточных соединений 118-119

Промежуточные соединения 118-119 получали аналогичным путем, что и соединение I-53, из отмеченных исходных материалов.

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-118	I-114
 I-119	I-115

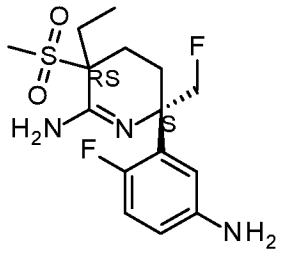
ПРИМЕР A27

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 32



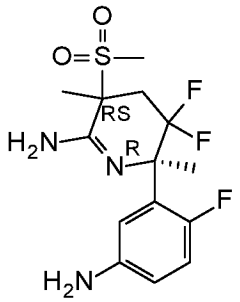
К раств. промежуточного соединения 31 (465 мг, 1,355 ммоль) в THF (18 мл) и EtOH (3,6 мл) добавляли $SnCl_2$ (2,57 г, 13,55 ммоль). Реак. см. перемешивали при 55°C в течение 70 мин., затем растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенное вещество разделяли между EtOAc и насыщ. раств. Na_2CO_3. Водн. слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM, объединенные орг. слои промывали солевым раствором и водой, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 32 в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (471 мг, количественный выход).

Получение промежуточного соединения 99



Соединение I-99 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения I-32, начиная с соединения I-98.

Получение промежуточного соединения 54

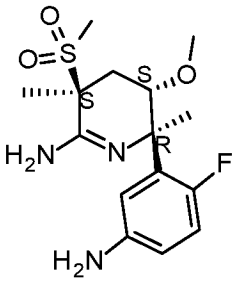
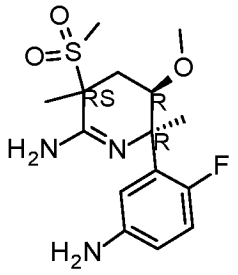


К раствору промежуточного соединения 53 (285 мг, 0,751 ммоль) в THF (9 мл) и EtOH (2 мл) добавляли хлорид двухвалентного олова (1,425 г, 7,5 ммоль). Бесцветный раствор

перемешивали при 55°C в течение 2,5 ч. Раствор обрабатывали насыщ. раств. Na_2CO_3. Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные орг. слои промывали солевым раствором и водой, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; DCM/7 н. NH_3 в MeOH, от 100/0 до 98/2) с получением промежуточного соединения 54 (113 мг, чистота 98%, 43%).

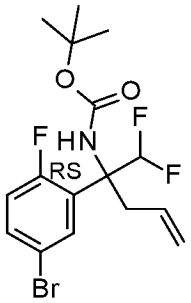
Получение промежуточных соединений 100 и 120

Промежуточные соединения 100 и 120 получали аналогичным путем, что и соединение I-54, из отмеченных исходных материалов.

Промежуточное соединение	Исходный материал
 I-100	I-101
 I-120	I-119

Пример A28

Получение промежуточного соединения 33

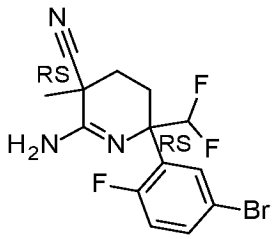


Согласно методике синтеза, аналогичной методике синтеза, описанной для синтеза промежуточного соединения 15,

промежуточное соединение 33 получали, начиная с известного трет-бутил-N-[1-(5-бром-2-фтор-фенил)-2,2-дифтор-этилиден]карбамата (CAS: 1262858-99-0) (89%).

Пример A29

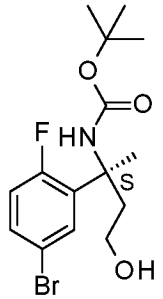
Получение промежуточного соединения 34



Согласно способу синтеза, аналогичному способу, описанному для синтеза (в порядке очередности) промежуточного соединения 16, промежуточного соединения 17, промежуточного соединения 18 и промежуточного соединения 19, промежуточное соединение 34 можно получать, начиная с промежуточного соединения 33.

Пример A30

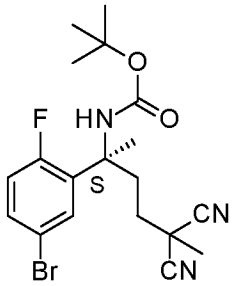
Получение промежуточного соединения 35



(3S)-3-амино-3-(5-бром-2-фторфенил)бутан-1-ол (CAS: 1194044-45-5, 10 г, 38,15 ммоль) перемешивали в THF (174 мл). Добавляли BOC-ангидрид (15 г, 68,67 ммоль) вместе с водн. раств. $NaHCO_3$ (80 мл) и реак. см. перемешивали в течение ночи при к. т. Затем добавляли DCM, орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 100/0 до 50/50). Фракции продукта собирали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением промежуточного соединения 35 (13,5 г, 98%).

Пример A31

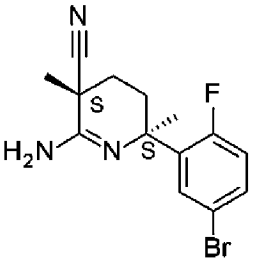
Получение промежуточного соединения 36



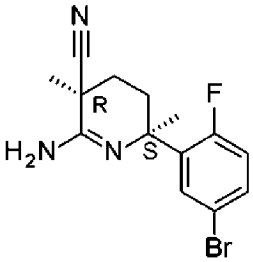
Согласно способу синтеза, аналогичного способу, описанному для синтеза (в порядке очередности) промежуточного соединения 10, промежуточного соединения 17, промежуточного соединения 12 и промежуточного соединения 13, промежуточное соединение 36 можно получать, начиная с промежуточного соединения 35.

Пример A32

Получение промежуточных соединений 37 и 38



Промежуточное соединение 37

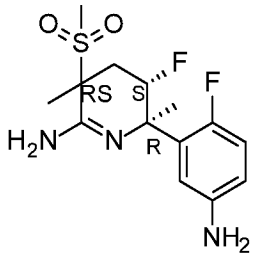


Промежуточное соединение 38

Промежуточное соединение 36 (1,5 г, 3,535 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (25 мл) в течение 3 часов при к. т. По истечению этого времени посредством анализ LC-MS продемонстрировал BOC-расщепление. Реак. см. выпаривали *in vacuo* при 70°C. Добавляли еще 10 мл муравьиной кислоты и выполняли еще одно выпаривание растворителя *in vacuo* при 70°C. LC-MS демонстрировало превращение в циклизованный продукт с образованием 2 диастереоизомеров. Затем добавляли DCM и 10% водн. раств. Na_2CO_3, орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo*. В результате очистки посредством колоночной хроматографии (диоксид кремния; DCM/(7 н. NH_3 в MeOH) от 100/0 до 90/10) получали промежуточное соединение 37 (200 мг, 17%), промежуточное соединение 38 (130 мг, 11%) и несколько смешанных фракций, которые отбрасывали.

Пример A33

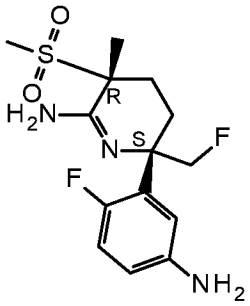
Получение промежуточного соединения 39



Согласно способу синтеза, аналогичному способу, описанному для синтеза (в порядке очередности) промежуточного соединения 11, промежуточного соединения 12, промежуточного соединения 13, промежуточного соединения 19, промежуточного соединения 26 и промежуточного соединения 32, промежуточное соединение 39 можно получать, начиная с промежуточного соединения 23.

Пример A34

Получение промежуточного соединения 44



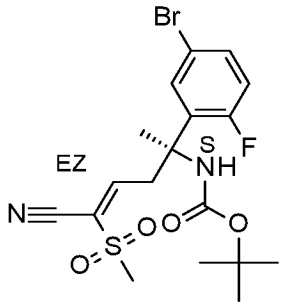
Промежуточное соединение 44 (свободное основание)/(.HCl)

Азид натрия (1,06 г, 16,3 ммоль), CuI (1,11 г, 5,82 ммоль) и карбонат натрия (0,99 г, 9,31 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 14a (1,84 г, 4,66 ммоль) в ACN (55 мл). После того, как смесь хорошо продували с помощью N_2, добавляли N,N'-диметилэтилендиамин (0,88 мл, 8,15 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. при 100°C (в закрытом сосуде). Реакционную смесь выливали в 25% вод. NH_3 и перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали с помощью $MgSO_4$, после чего растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали посредством колоночной хроматографии (80 г силикагеля, DCM/7 н. NH_3 в MeOH, градиент: от 1:0 до 9:1). После выпаривания фракций продукта остаток снова растворяли в DCM и добавляли 6 н. HCl/2-пропанол (2 мл). Растворитель выпаривали и остаток снова

растворяли в метаноле и снова выпаривали. Остаток высушивали в течение ночи in vacuo при 50°C с получением промежуточного соединения 44.HCl в виде розового твердого вещества (810 мг, 43%, 92% чистота). Промежуточное соединение 44 дополнительно очищали препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением промежуточного соединения 44 (свободное основание) в виде белого твердого вещества (289 мг, 30% из промежуточного соединения 14a).

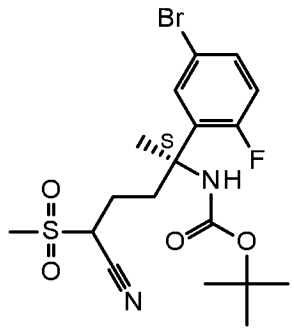
Пример A35

Получение промежуточного соединения 55



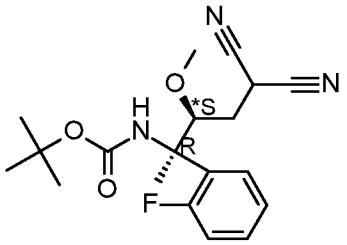
Трет-бутил-[(2S)-2-(5-бром-2-фторфенил)-4-оксобутан-2-ил]карбамат (10,27 г, 28,51 ммоль, CAS: 1374001-20-3, описанный в WO 2012057247) растворяли в 173 мл MeOH. Затем добавляли MgO (696 мг, 17,26 ммоль) и (метилсульфонил)ацетонитрил (6114 мг, 51,32 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и фильтровали через Dicalite®. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 55 в виде желтого масла (13,2 г, 63% чистота, количественный выход). Продукт использовали в дальнейшем как таковой.

Получение промежуточного соединения 56



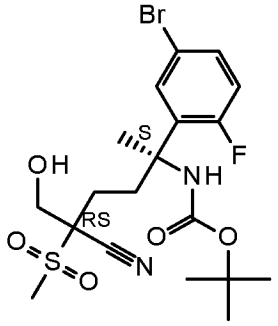
Промежуточное соединение 55 (13,2 г, 18,51 ммоль) перемешивали в 529 мл THF, реакционную смесь охлаждали до -5°C, добавляли $NaBH_4$ (1,62 г, 42,77 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Добавляли водн. NH_4Cl (1 M) и DCM и смесь перемешивали в течение выходных. Органический слой отделяли, высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь дважды очищали с помощью колоночной хроматографии на 80 г силикагеля (градиент: н-гептан до 100% EtOAc). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 56 в виде прозрачного стекла (3,23 г, 31%).

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 121



Соединение I-121 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения I-56, начиная с соединения I-122.

Получение промежуточного соединения 57

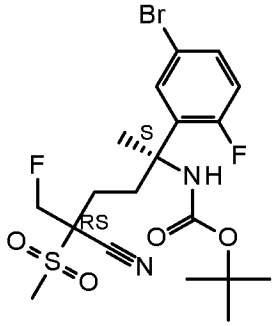


Промежуточное соединение 56 (1 г, 2,16 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (27 мл), добавляли формальдегид (37% в воде, 0,4 мл, 5,39 ммоль) и триэтиламин (1 M в THF, 0,1 мл, 0,11 ммоль). Реак. см. перемешивали при 38°C в течение 48 ч. до завершения реакции, показанного посредством LC-MS, затем ее охлаждали до к. т. Добавляли EtOAc и воду и органический слой отделяли. Водный

слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc, органические слои объединяли, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 1/0 до 5/5) с получением промежуточного соединения 57 в виде белого твердого вещества (893 мг, 80%).

ПРИМЕР A36

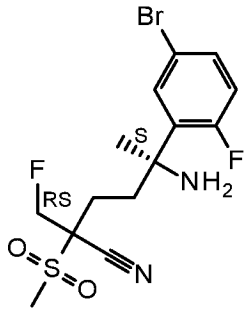
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 58



По каплям добавляли DAST (0,79 мл, 6,49 ммоль) к раствору промежуточного соединения 56 (400 мг, 0,81 ммоль) в DCM (15 мл) в атмосфере азота при 0°C. Реак. см. оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали в течение 1 ч., затем температуру увеличивали до 50°C и реак. см. перемешивали в течение 20 ч. Добавляли насыщ. раств. $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 58 в виде оранжевого масла, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (440 мг, количественный выход).

ПРИМЕР A37

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 59

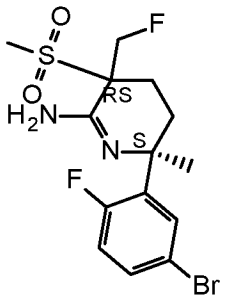


Промежуточное соединение 58 (440 мг, 0,89 ммоль) растворяли в TFA (11 мл) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 45 мин. при к. т. до завершения реакции, показанного

посредством LCMS. Реак. см. поглощали в DCM и насыщ. растворе $NaHCO_3$. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3x) и EtOAc (1x). Объединенные органические слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала, который очищали посредством колоночной хроматографии (диоксид кремния; DCM/MeOH, от 1/0 до 9/1) с получением промежуточного соединения 59 в виде коричневого твердого вещества (317 мг, 78%).

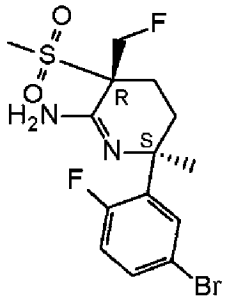
ПРИМЕР A38

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 60

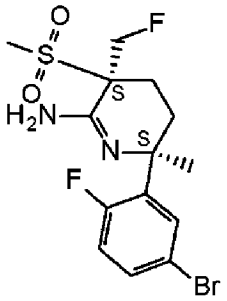


Промежуточное соединение 59 (280 мг, 0,71 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (14 мл) и HCl (9 M в воде, 2 мл) в пробирке для воздействия микроволнами, затем реак. см. перемешивали в микроволновой печи при 160°C в течение 12 ч. Реак. см. концентрировали, остаток поглощали во льду и EtOAc, а затем добавляли Na_2CO_3 до достижения основности. Органический слой отделяли и водн. слой экстрагировали еще раз с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали с получением оранжевого масла, которое очищали посредством колоночной хроматографии (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 1/0 до 5/5) с получением смеси диастереоизомеров.

Разделение на промежуточное соединение 60a и промежуточное соединение 60b:



Промежуточное соединение 60a

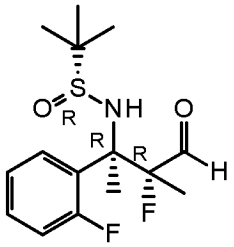


Промежуточное соединение 60b

Промежуточное соединение 60 можно разделять на диастереоизомеры, промежуточное соединение 60a и промежуточное соединение 60b, посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением промежуточного соединения 60a (70 мг, 25%) и промежуточного соединения 60b (40 мг, 14%).

ПРИМЕР A39

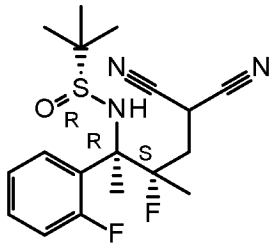
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 61



К перемешанному раствору [S(R)]-N-[(1R,2R)-2-фтор-1-(2-фторфенил)-3-гидрокси-1,2-диметилпропил]-2-метил-2-пропансульфинамида (5 г, 0,0157 моль; CAS: 1402412-96-7, описанного в WO 2012/156284) в DCM (54 мл) добавляли малыми порциями периодинан Десса-Мартина (8 г, 0,0189 моль). Через 5 ч. при к. т. реак. см. обрабатывали насыщ. $Na_2S_2O_3$ и насыщ. $NaHCO_3$ (внимание: выделение газа). Двухфазную смесь энергично перемешивали в течение 1 ч. Органический слой затем отделяли, промывали с помощью раствора Na_2CO_3 (x 3) и водные слои экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали. Остаток использовали без какой-либо дополнительной очистки (3,4 г, 69%).

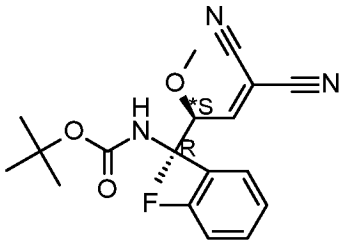
ПРИМЕР A40

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 62



К перемешанному раствору промежуточного соединения 61 в MeOH (90 мл) при 0°C добавляли оксид магния (590 мг, 14,6 ммоль) и изопропоксид титана(IV) (8,7 мл, 23,3 ммоль), после чего добавляли малононитрил (1,29 г, 19,5 ммоль) и цианоборгидрид натрия (614 мг, 9,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Остаток фильтровали через Dicalite® и промывали с помощью EtOAc, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем поглощали в EtOAc и воде. Добавляли Dicalite® в двухфазный раств., который затем фильтровали и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат переносили в разделительную воронку. Органический слой отделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент: от н-гептан/EtOAc 100/0 до н-гептан/EtOAc 50/50). Необходимый продукт собирали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 62 (1,6 г, 45%).

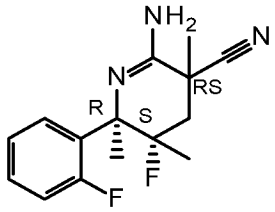
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 122



Соединение I-22 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения I-62, начиная с соединения I-107.

ПРИМЕР A41

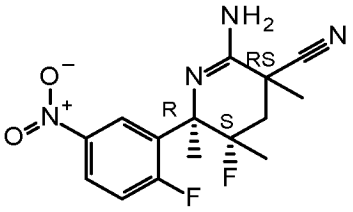
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 63



Промежуточное соединение 62 (1,4 г, 3,81 ммоль) растворяли в сухом THF (100 мл) и перемешивали в атмосфере N_2 при 0°C. Добавляли NaH (60% в минеральном масле) (213 мг, 5,3 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. при 0°C в атмосфере N_2. Добавляли MeI (0,474 мл, 7,62 ммоль), перемешивали в течение 30 мин. при 0°C, затем в течение 120 мин. при к. т. Аккуратно добавляли H_2O в атмосфере N_2 и добавляли DCM, органический слой отделяли, высушивали с помощью $MgSO_4$, отфильтровывали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 63 (0,6 г, 57%). Продукт использовали как таковой без дополнительной очистки.

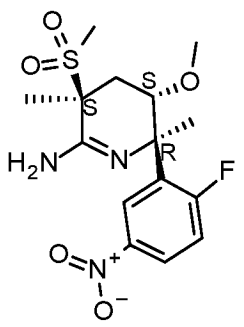
ПРИМЕР A42

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 64



Нитрат калия (212 мг, 2,1 ммоль) добавляли в смесь промежуточного соединения 63 (530 мг, 1,9 ммоль) в H_2SO_4 (10,2 мл, 191,1 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C. Затем реакционную смесь выливали в лед и насыщ. раствор Na_2CO_3. Затем добавляли DCM, после чего дополнительно добавляли H_2O. Повышали основность реакционной смеси до pH >8 с помощью аккуратного добавления твердого Na_2CO_3 при перемешивании. Дополнительно добавляли DCM. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта (600 мг, 97%), который в дальнейшем использовали без очистки.

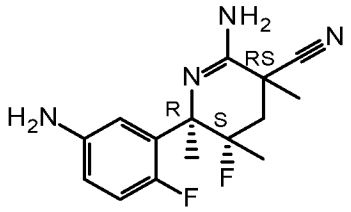
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 101



Соединение I-101 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения I-64, начиная с соединения I-104.

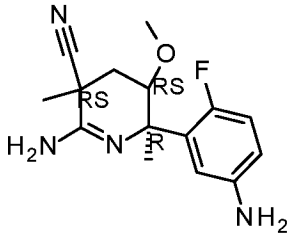
ПРИМЕР A43

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 65



Промежуточное соединение 64 (600 мг, 1,86 ммоль) растворяли в смеси MeOH (9 мл) и H_2O (2 мл). Добавляли железо (832 мг, 14,9 ммоль), после чего добавляли хлорид аммония (1081 мг, 20,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч., затем обеспечивали охлаждение до к. т. Добавляли MeOH и DCM и смесь фильтровали через Dicalite®. Органический слой промывали с помощью H_2O, органический слой отделяли и высушивали над $MgSO_4$ и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 65 (300 мг, 55%), который использовали без дополнительной очистки.

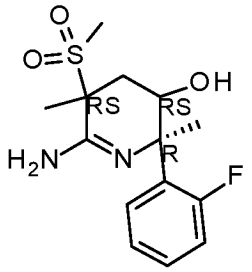
Получение промежуточного соединения 123



Соединение I-123 синтезировали, следуя методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения I-65 (NB: время реакции 23 ч.), начиная с соединения I-118.

ПРИМЕР A44

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 102

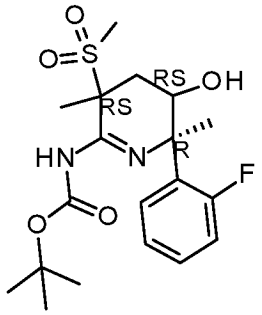


К раствору соединения I-94 (1,9 г, 4,70 ммоль) в DCM (45 мл) при 0°C добавляли трибромид бора (1 M в DCM, 12 мл, 12 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Дополнительно добавляли трибромид бора (1 M в DCM, 4 мл, 4 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Затем ее гасили с помощью насыщ. вод. раств. $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали с помощью 10% 7 н. NH_3 в MeOH в DCM.

Объединенные орг. слои высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; 7 н. NH_3 в MeOH в DCM, от 0/100 до 7/93). Необходимые фракции собирали и концентрировали in vacuo с получением соединения I-102 (1,4 г, 95%).

ПРИМЕР A45

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 103

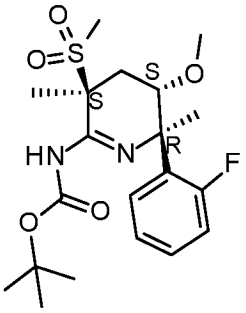


К перемешанному раствору соединения I-102 (900 мг, 2,86 ммоль) в MeOH (8,2 мл) при к. т. добавляли Boc-ангидрид (1,87 г, 8,59 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Растворитель удаляли выпариванием. Остаток поглощали в DCM и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$. OL высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали с получением соединения I-103 (1,1 г, 93%), которое использовали без

дополнительной очистки.

ПРИМЕР A46

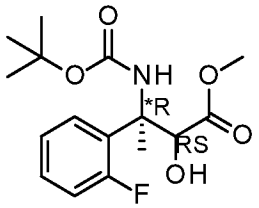
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 104



Соединение I-103 (675 мг, 1,63 ммоль) растворяли в THF (33 мл) в N_2, затем охлаждали до 10°C, добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 195 мг, 4,89 ммоль) при 10°C и перемешивали при данной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли CH_3I (101 мкл, 1,63 ммоль) при 10°C в течение 1 ч. Дополнительно добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 52,1 мг, 1,30 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч., после чего дополнительно добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 65,1 мг, 1,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. RM обрабатывали насыщ. раств. $NaHCO_3$, водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc и орг. слои промывали солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$) и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; DCM/MeOH, от 100/0 до 98/2). Фракции продукта собирали и концентрировали in vacuo с получением двух фракций, одна из которых требовала дополнительной очистки посредством колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; гептан/EtOAc, от 100/0 до 50/50). Чистые фракции продукта собирали, объединяли и концентрировали in vacuo с получением соединения I-104 (103 мг, 15%).

ПРИМЕР A47

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 105

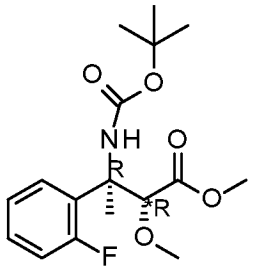


Pd/C (10%, 703,6 мг, 16,53 ммоль) добавляли к раствору соединения I-96 (6,9 г, 16,53 ммоль) в MeOH (413 мл) в атмосфере азота. Смесь гидрировали (при атмосферном давлении) при к. т. в течение ночи.

Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат выпаривали in vacuo с получением соединения I-105 (5 г, 92%) в виде бесцветного масла.

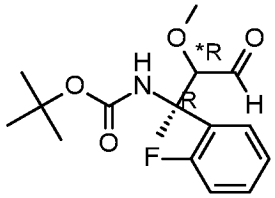
ПРИМЕР A48

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 106



Соединение I-105 (10 г, 30,55 ммоль) растворяли в DMF (200 мл), затем добавляли Ag_2O (7,08 г, 30,55 ммоль) и CH_3I (3,80 мл, 61,10 ммоль). RM нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Redisep, 120 г диоксида кремния; гептан/EtOAc, от 100/0 до 70/30), получая соединение I-106 (9,01 г, 80%).

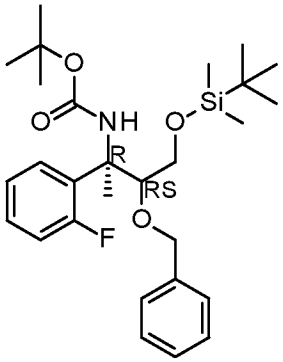
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 107



К суспензии соединения I-116 (483 мг, 1,54 ммоль), 4-метилморфолин-N-оксида моногидрат (270,84 мг, 2,31 ммоль) и молекулярных сит (порошкообразных, 750 мг) в DCM (9,5 мл) добавляли перрутенат тетрапропиламмония (27,1 мг, 0,08 ммоль) и

RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., затем ее фильтровали, промывали с помощью DCM и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (гептан/EtOAc, от 100/0 до 50/50) с получением соединения I-107 (364 мг, 76%) в виде бесцветного масла.

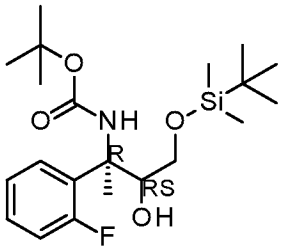
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 108



К перемешанному раствору соединения I-97 (9,5 г, 24,39 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли имидазол (5,81 г, 85,37 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (596 мг, 4,88 ммоль) и RM охлаждали до 10°C. Затем добавляли хлорид трет-бутилдиметилсилила (7,35 г, 48,79 ммоль) при 10°C. Через 24 ч. хлорид трет-бутилдиметилсилила, имидазол и 4-(диметиламино)пиридин добавляли снова в тех же количествах и RM перемешивали при к. т. в течение 48 ч., затем ее гасили с помощью H_2O, экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Орг. слой высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали выпариванием с получением остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, система очистки ISCO, колонка Redisep, 330 г, 40 мин.; гептан/EtOAc, от 100/0 до 80/20).

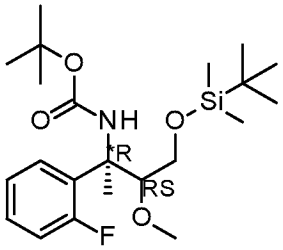
Фракции продукта собирали и концентрировали выпариванием с получением соединения I-108 (8,5 г, 69%).

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 109



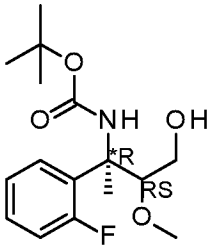
Соединение I-108 (7,2 г, 14,29 ммоль) гидрировали при 14°C с помощью Pd/C (10%, 331,8 мг, 0,31 ммоль) и H_2 в EtOAc (141 мл). После поглощения H_2 реакционную смесь фильтровали через Dicalite®. Фильтрат концентрировали до полностью сухого состояния, и соединение I-109 (5,9 г, колич.) затвердевало при отстаивании.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 110



Соединение I-109 (4 г, 9,67 ммоль) растворяли в толуоле (80 мл). Добавляли NaOH (50% в H_2O, 24,05 мл, 455,5 ммоль), затем хлорид бензилтриэтиламмония (220,3 мг, 0,97 ммоль), а затем добавляли диметилсульфат (1,19 мл, 12,57 ммоль) при к. т. и перемешивали в течение 3,5 ч. RM обрабатывали насыщ. раствором NH_4Cl. Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc и орг. слои промывали солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$) и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, NP, флэш-система очистки; гептан/EtOAc, от 100/0 до 90/10). Чистые фракции продукта собирали, объединяли и концентрировали in vacuo с получением соединения I-110 (3,88 г, 94%).

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 111



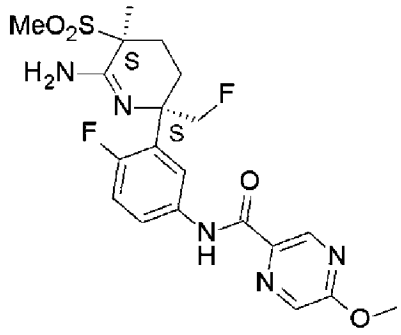
К смеси соединения I-110 (3,62 г, 8,47 ммоль) в THF (34 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 M в THF, 12,70 мл, 12,70 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч. при 0°C RM обрабатывали с помощью $NaHCO_3$ и водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc. Орг. слои промывали с помощью H_2O и солевым

раствором, высушивали ($MgSO_4$) и фильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo с получением соединения I-111 (3,92 г), которое использовали без дополнительной очистки.

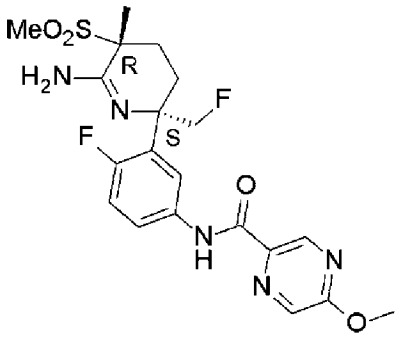
Получение конечных соединений

Пример B1

ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ 1 И 2



Соединение 1

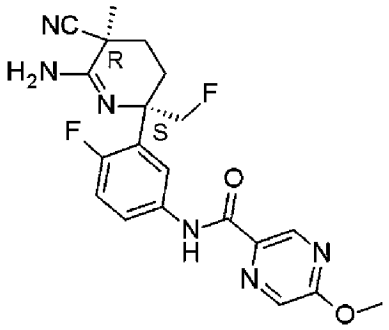


Соединение 2

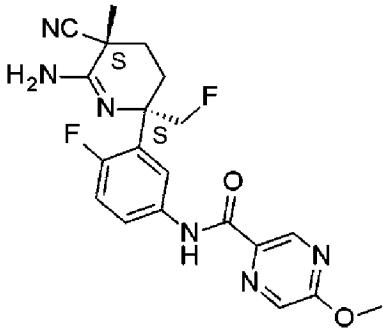
В пробирку для воздействия микроволнами загружали промежуточное соединение 14 (195 мг, 0,493 ммоль), 5-метокси-2-пиразинкарбоксамид (91 мг, 0,592 ммоль), CuI (103 мг, 0,543 ммоль) и K_3PO_4 (209 мг, 0,987 ммоль) в диоксане (5,1 мл). Сосуд дегазировали путем барботирования азотом в течение нескольких минут. Затем добавляли *транс*-*N*,*N*'-диметилциклогексан-1,2-диамин (84 мг, 0,592 ммоль) и после перемешивания в течение 2 мин. при к. т. смесь нагревали в течение 16 ч. при 100°C. Затем смесь выливали в 7 н. NH_3 в MeOH и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли воду и DCM и отделяли орг. слой. Водн. слой дважды экстрагировали с помощью DCM. Орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая неочищенное вещество, которое очищали посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel OD 20×250 мм; подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$) с получением двух фракций, каждую из которых в дальнейшем отдельно очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; DCM/(7 н. NH_3 в MeOH) от 100/0 до 90/10). После удаления растворителя получали необходимые соединения в виде белых кристаллов (соединение 1: 52 мг, 22%; соединение 2: 58 мг, 25%).

Пример B2

Получение соединений 3, 4 и 5



Соединение 4

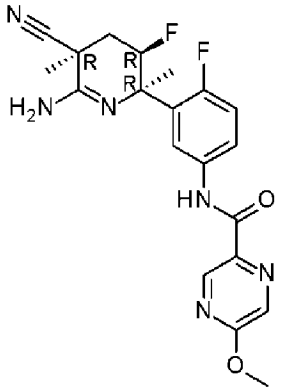


Соединение 5

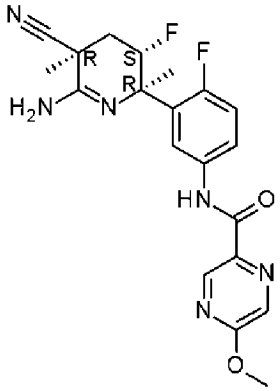
5-Метокси-2-пиразинкарбоксамид (76 мг, 0,494 ммоль) добавляли в перемешанный раств. промежуточного соединения 19 (130 мг, 0,38 ммоль) в диоксане (10 мл) в атмосфере азота. Впоследствии добавляли K_2CO_3 (157 мг, 1,14 ммоль), CuI (72 мг, 0,38 ммоль) и *N,N'*-диметилэтилендиамин (61 мкл, 0,57 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем реак. см. разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью NH_3 в воде (28%). Орг. слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученное неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; DCM/(7 н. NH_3 в MeOH) от 100/0 до 93/7). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли *in vacuo*. После суспендирования в DIPE и высушивания в потоке азота при 50°C получали соединение 3 (смесь из соединения 4 и соединения 5). Смешанные фракции дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB 5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,5% раств. NH_4Ac в воде +10% MeCN, MeCN) с получением соединения 4 (22 мг, 14%) и соединения 5 (30 мг, 19%).

Пример B3

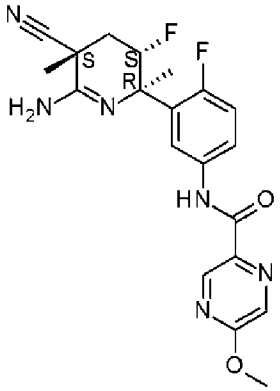
ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ 6, 7 И 8



Соединение 6



Соединение 7

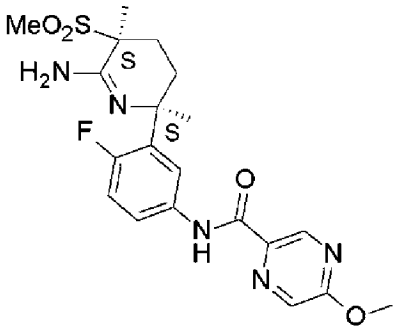


Соединение 8

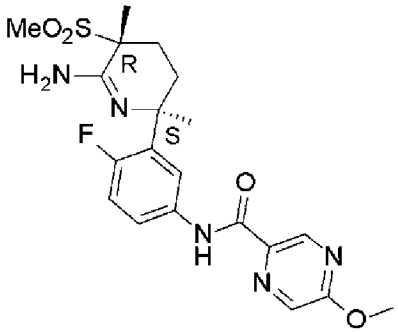
Промежуточное соединение 27 (230 мг, 0,826 ммоль) перемешивали в MeOH (19,2 мл) при к. т. и добавляли HCl (6 М в iPrOH, 0,206 мл, 1,24 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин. добавляли 5-метоксипиразин-2-карбоновую кислоту (140 мг, 0,91 мл), после чего добавляли EDCI (206 мг, 1,07 ммоль) через 5 мин. Через 10 мин. реакция завершалась и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток поглощали в DCM и промывали водн. раств. Na_2CO_3. Орг. слой высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; DCM/(7 н. NH_3 в MeOH) от 100/0 до 90/10). Фракции, содержащие продукты, собирали и дополнительно очищали посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 20×250 мм; подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения 6 (87 мг, 25%), соединения 7 (42 мг, 12%) и соединения 8 (72 мг, 21%).

Пример B4

ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ 9 И 10



Соединение 9



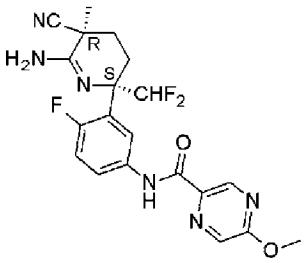
Соединение 10

Согласно методике синтеза, аналогичной методике, представленной в примере B3, начиная с промежуточного соединения 32, получали смесь соединений 9 и 10. Дополнительная очистка

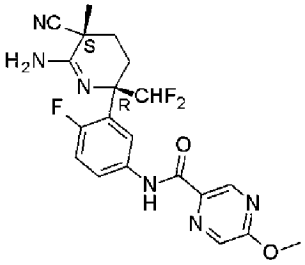
посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH) обеспечивала получение соединения 9 (180 мг, 28%) и соединения 10 (112 мг, 17%) в виде белых твердых веществ.

Пример B5

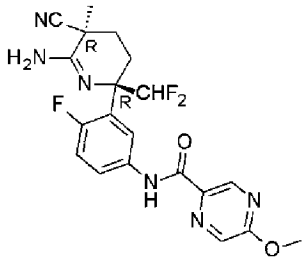
ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ 11, 12, 13 И 14



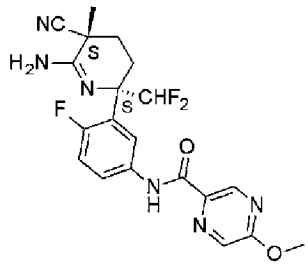
Соединение 11



Соединение 12



Соединение 13

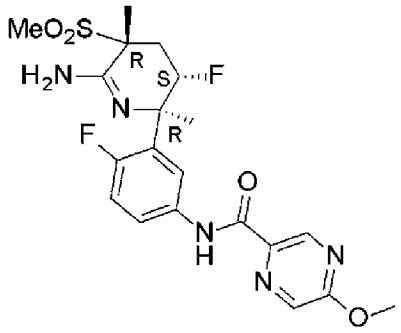


Соединение 14

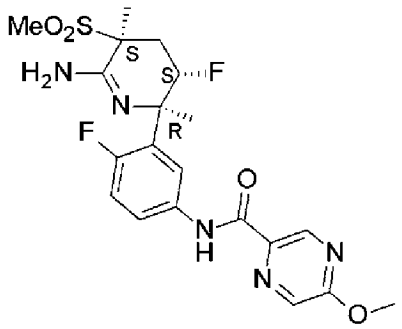
Согласно методике синтеза, аналогичной методике, представленной в примере B2, начиная с промежуточного соединения 34, получали две фракции, каждая из которых содержала смесь соединений 11, 12, 13 и 14. Посредством последующей очистки с помощью препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB 5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% раств. NH_4HCO_3 в воде, MeCN) и препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм; подвижная фаза: CO_2, MeOH+0,4% $iPrNH_2$) получали 4 фракции, каждая из которых содержала одно соединение. После удаления растворителя, концентрирования в атмосфере азота при 50°C, растирания с DIPE и дополнительного концентрирования в атмосфере азота при 50°C получали необходимые соединение 11 (8 мг, 2%), соединение 12 (10 мг, 3%), соединение 13 (33 мг, 9%) и соединение 14 (39 мг, 10%).

Пример B6

ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ 17 И 18



Соединение 17

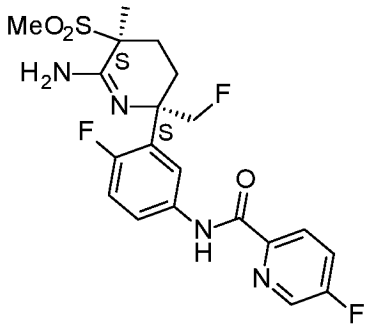


Соединение 18

Согласно методике синтеза, аналогичной методике, представленной в примере B3, начиная с промежуточного соединения 39, получали неочищенное вещество, которое очищали посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel OJ 20×250 мм; подвижная фаза: CO_2, EtOH-iPrOH (50-50)+0,4% $iPrNH_2$). Две полученные фракции по-отдельности дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; DCM/(7 н. NH_3 в MeOH) от 100/0 до 98/2), растворяли в DIPE/DCM, высушивали в Genevac™, а затем в течение ночи в вакуумной печи при 50°C. Наконец получали соединение 17 (7,6 мг, 7%) и соединение 18 (24 мг, 21%) в виде белых твердых веществ.

ПРИМЕР B7

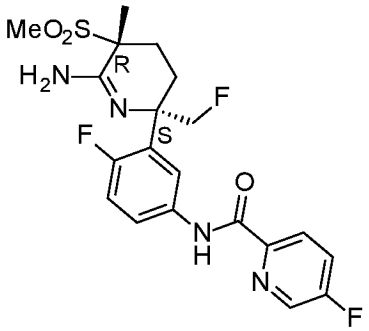
ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ 19



Согласно методике синтеза, аналогичной методике, представленной в примере B1, начиная с промежуточного соединения 14b и 5-фтор-2-пиридинкарбоксамида, получали неочищенное вещество, которое дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (RP XBridge Prep C18 OBD - 10 мкм, 30×250 мм; подвижная фаза: 0,25% раств. NH_4HCO_3 в воде, MeOH). Соединение 19 (25 мг, 25%) получали в виде белого кристаллического вещества.

ПРИМЕР B8

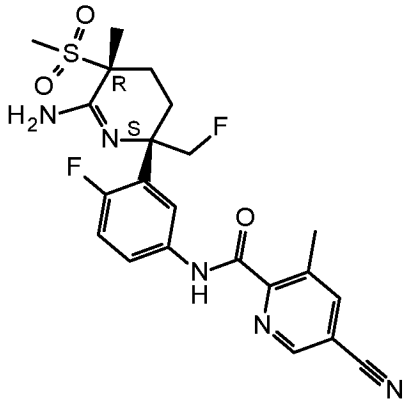
ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ 20



Согласно методике синтеза, аналогичной методике, представленной в примере B1, начиная с промежуточного соединения 14a и 5-фтор-2-пиридинкарбоксамида, получали неочищенное вещество, которое дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (RP XBridge Prep C18 OBD - 5 мкм, 30×250 мм; подвижная фаза: 0,25% раств. NH_4HCO_3 в воде, MeOH). Соединение 20 (34 мг, 25%) получали в виде белого кристаллического вещества.

ПРИМЕР B9

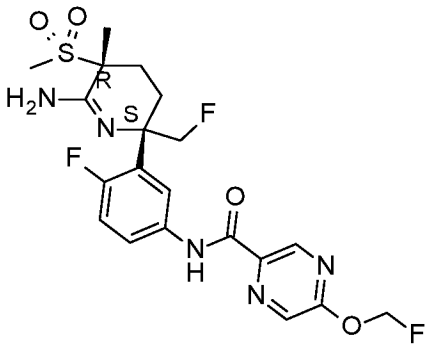
ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ 21



Промежуточное соединение 44 (свободное основание) (100 мг, 0,25 ммоль) перемешивали в метаноле (3,13 мл) при к. т., после чего добавляли HCl (5 M в 2-пропаноле, 0,057 мл, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин., затем добавляли EDCI (94,8 мг, 0,50 ммоль) и через 5 мин. добавляли 5-циано-3-метилпиридин-2-карбоновую кислоту (80,2 мг, 0,50 ммоль). Через 15 мин. реакционную смесь концентрировали. Добавляли DCM, после чего добавляли насыщ. водн. Na_2CO_3. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали

посредством колоночной хроматографии (силикагель, DCM/7 н. NH_3 в MeOH), градиент: от 100/0 до 98/2). Фракции продукта собирали, выпаривали и высушивали in vacuo при 50°C с получением соединения 21 в виде белого твердого вещества (107 мг, 91%).

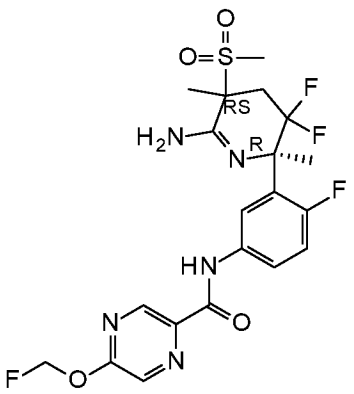
ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ 41



Промежуточное соединение 44 (свободное основание) (119 мг, 0,359 ммоль) перемешивали в MeOH (4,5 мл) при к. т. Добавляли HCl (5 M в 2-пропаноле, 0,060 мл, 0,360 ммоль). Реак. см. перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 5-(фторметокси)пиразин-2-карбоновую кислоту (116 мг, 0,677 ммоль) и через 5 мин. добавляли EDCI (138 мг, 0,718 ммоль). Через 15 мин. LCMS демонстрировала полное превращение. Реакционную смесь выпаривали. Добавляли DCM, после чего добавляли водн. раств. Na_2CO_3. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, DCM/(7 н. NH_3 в MeOH), градиент от 100/0 до 95/5), фракции продукта собирали и выпаривали. Остаток поглощали в диэтиловом эфире и добавляли гептан. Затем эфир медленно выпаривали до образования белого твердого вещества, которое фильтровали и промывали гептаном, водой и снова гептаном. Затем твердое вещество высушивали in vacuo при 55°C в течение ночи, а затем при 75°C в течение 2 ч., получая соединение 41 (150 мг, 86%) в виде белого порошка.

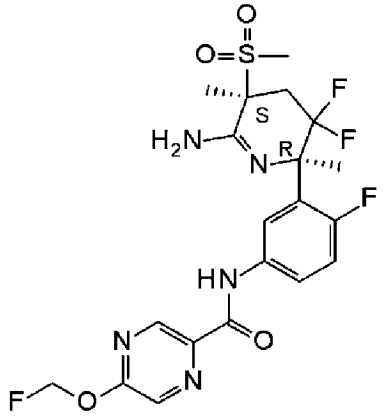
ПРИМЕР B10

ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ 46

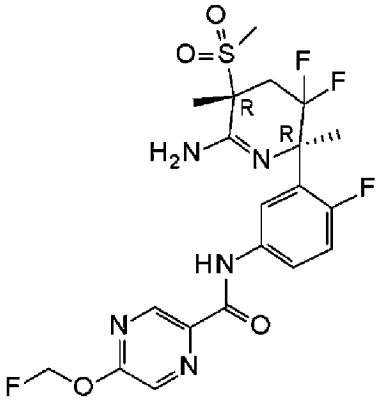


Промежуточное соединение 53 (113 мг, 0,323 ммоль) перемешивали в MeOH (2,5 мл) при к. т. Добавляли HCl (63,176 мкл, 6 М, 0,4 ммоль). Раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 5-(фторметокси)пиразин-2-карбоновую кислоту (133,603 мг, 0,8 ммоль) и через 5 мин. добавляли EDCI (161,209 мг, 0,8 ммоль) и раствор перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли DCM, после чего добавляли насыщ. раств. Na_2CO_3. Орг. слой отделяли и водн. слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, градиент DCM/7 н. NH_3 в MeOH, от 100/0 до 98/2) с получением соединения 46 (34 г, 100% чистота, 21%).

Разделение на соединение 23 и соединение 24



Соединение 23



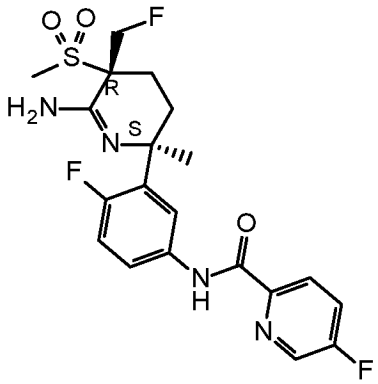
Соединение 24

Диастереоизомеры соединения 46 (34 мг) отделяли посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH). Фракции необходимых соединений выпаривали до сухого

состояния и совместно выпаривали с ACN с удалением остаточного бикарбоната аммония. К соединениям добавляли DIPE и удаляли посредством потока азота в течение ночи с получением соединения 24 (16,7 мг, 49%) и соединения 23 (1,1 мг, 3,2%) в виде клейких порошков.

Пример B11

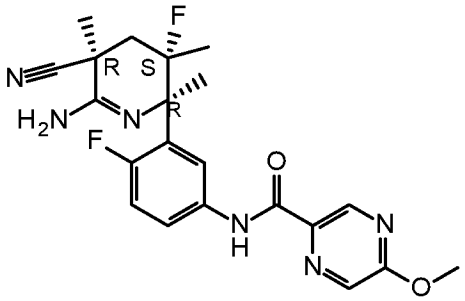
Получение соединения 26

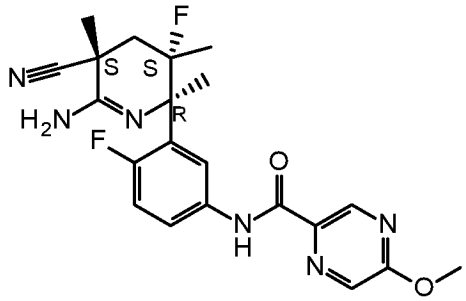


В пробирку для воздействия микроволнами загружали промежуточное соединение 60a (70 мг, 0,18 ммоль), 5-фторпиридин-2-карбоксамид (59 мг, 0,42 ммоль), CuI (71 мг, 0,37 ммоль) и K_3O_4P (113 мг, 0,53 ммоль) в 1,4-диоксане (1,8 мл). Пробирку дегазировали путем барботирования N_2 в течение нескольких минут. Затем добавляли (1R,2R)-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (61 мкл, 0,39 ммоль), после перемешивания в течение 2 мин. при к. т. реак. см. нагревали в течение ночи при 130°C до завершения реакции, показанного посредством LCMS. Смесь выливали в 7 н. NH_3 в MeOH и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли воду и DCM и органический слой отделяли. Водный слой дважды экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Очистку проводили посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением твердого вещества, которое растворяли в MeOH, выпаривали и затем высушивали в печи при 50°C в течение ночи с получением соединения 26 (27 мг, 33%).

Пример B12

Получение соединения 27 и соединения 28





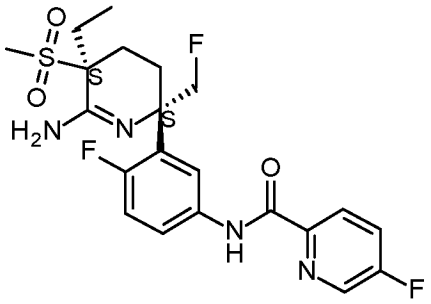
Соединение 28 Соединение 27

К перемешанному раствору промежуточного соединения 65 (300 мг, 1,02 ммоль) в MeOH при к. т. добавляли HCl (6 M в iPrOH) (0,257 мл, 1,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин., затем добавляли 5-метоксипиразин-2-карбоновую кислоту (175 мг, 1,1 ммоль) и через 5 мин. добавляли EDCI (256 мг, 1,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин., затем растворитель удаляли выпариванием. Остаток поглощали в DCM и промывали с помощью водн. раствора Na_2CO_3. Органический слой высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (DCM:MeOH(NH_3(7 н.) в DCM) от 100/0 до 95/5). Чистые фракции продукта (смесь диастереоизомеров) собирали и выпаривали.

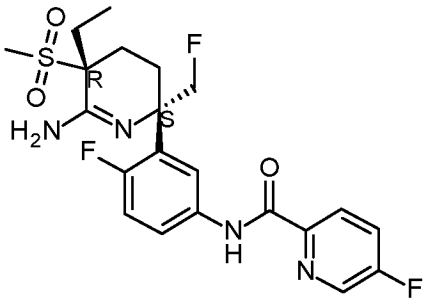
Очистку проводили посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$). Различные фракции продукта собирали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Продукты суспендировали из DIPE и высушивали в атмосфере N_2 при 50°C с получением соединения 28 (63 мг, 14%) и соединения 27 (56 мг, 13%).

Пример B13

Получение соединений 29a и 29b



Соединение 29a



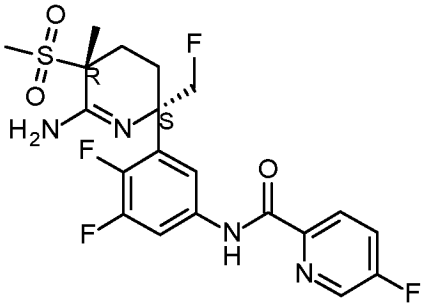
Соединение 29b

Согласно методике синтеза, аналогичной методике, представленной в примере B3, начиная с соединения I-99 (45 мг, 0,13 ммоль) и 5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты ([107504-08-5], 21 мг, 0,15 ммоль), получали смесь соединений 29a и b. Посредством очистки препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AS 20×250 мм; подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 iPrNH_2) получали соединение 29a (7 мг, 12%) и соединение 29b (15 мг, 25%).

В качестве альтернативы, соединение 29a/b можно получать согласно методике, аналогичной методике, представленной в примере B1.

Пример B14

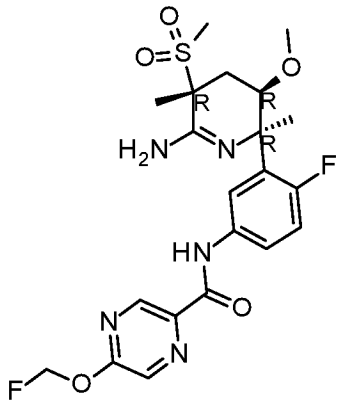
Получение соединения 47



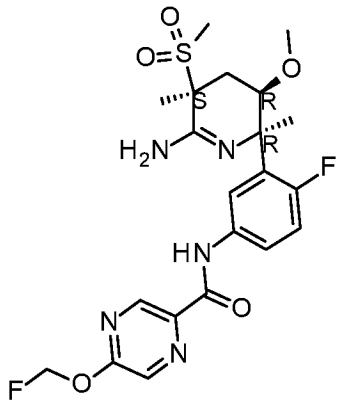
Согласно методике синтеза, аналогичной методике, представленной в примере B11, начиная с соединения I-92a (47 мг, 0,11 ммоль) и 5-фторпиридин-2-карбоксамида (7,3 мг, 0,05 ммоль), получали соединение 47 (53 мг, 99%). Очистку проводили посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN), после чего следовало выпаривание элюента и совместное выпаривание с MeOH (x2) с получением соединения 47 (5,5 мг, 26%) в виде белого твердого вещества.

Пример B15

Получение соединений 48a и 48b



Соединение 48a

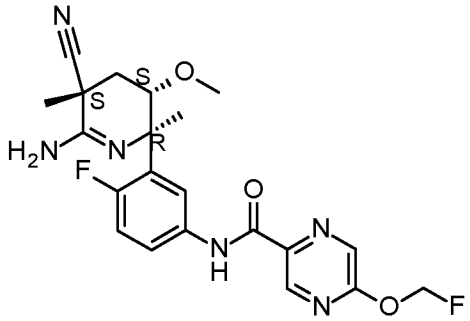


Соединение 48b

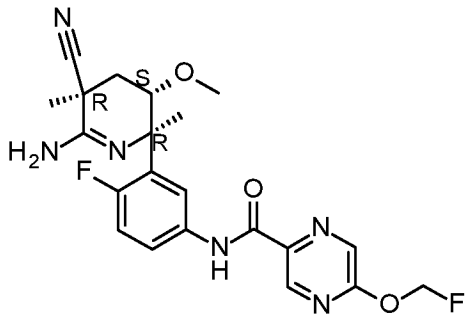
Согласно методике синтеза, аналогичной методике, представленной в примере B12, начиная с соединения I-120 (100 мг, 0,29 ммоль) и 5-(фторметокси)пиразин-2-карбоновой кислоты (120,28 мг, 0,70 ммоль) с последующей очисткой посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм; подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в H_2O, MeOH), получали две фракции, которые концентрировали. Добавляли ACN и растворитель удаляли in vacuo. Фракции выдерживали в печи при 55°C в течение 48 ч. DIPE добавляли к фракциям и продували с помощью N_2 в течение ночи с получением соединения 48a (43,3 мг, 42%) и 48b (33,3 мг, 32%) в виде белых порошков.

Пример B16

Получение соединений 49a и 49b



Соединение 49a



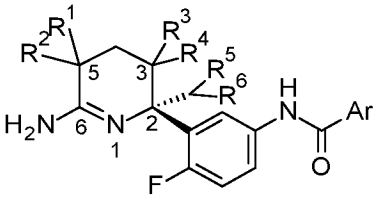
Соединение 49b

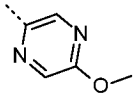
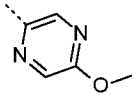
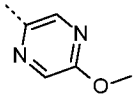
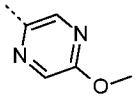
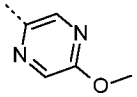
Согласно методике синтеза, аналогичной методике, представленной в примере B12, начиная с соединения I-123 (84 мг, 0,29 ммоль) и 5-(фторметокси)-2-пиразинкарбоновой кислоты (54,78

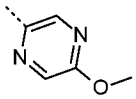
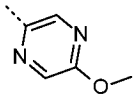
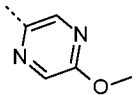
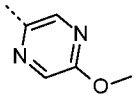
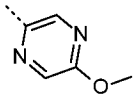
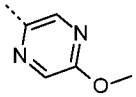
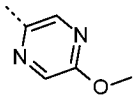
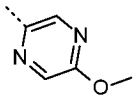
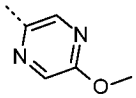
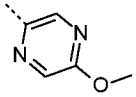
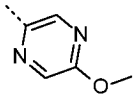
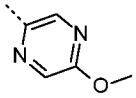
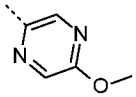
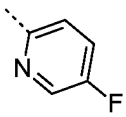
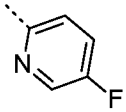
мг, 0,32 ммоль) с последующей очисткой посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-5 мкм, 30×250 мм; подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) получали соед. № 49a (13 мг, 10%) и соед. № 49b (14 мг, 11%).

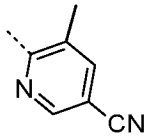
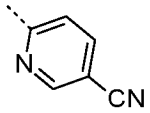
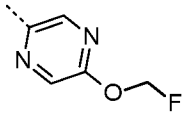
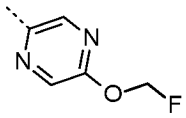
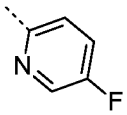
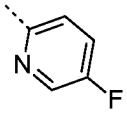
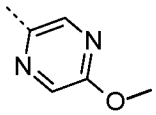
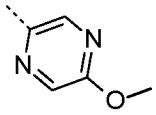
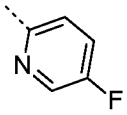
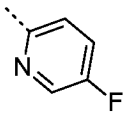
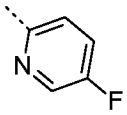
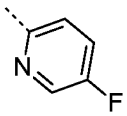
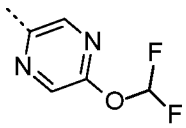
Соединения 1-49 в таблицах 1a и b представляют собой перечень соединений, полученных аналогичным образом согласно одному из приведенных выше примеров. Промежуточные соединения, где R^2 представляет собой, например, SO_2Et, $SO_2{}^iPr$, $SO_2{}^cPr$, можно получать путем замены 2-(метансульфонил)ацетонитрила коммерчески доступным 2-(этансульфонил)ацетонитрилом, 2-[(1-метилэтил)сульфонил]-ацетонитрилом и 2-(циклопропилсульфонил)-ацетонитрилом соответственно в методиках, аналогичных, например, методикам, описанным для получения промежуточных соединений 11, 42 и 48. В случае, если не указана солевая форма, соединение получали в виде свободного основания. "Прим. №" означает номер примера, в соответствии с протоколом которого было синтезировано соединение. "Соед. №" означает номер соединения.

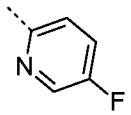
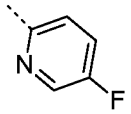
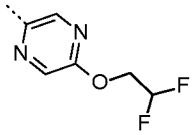
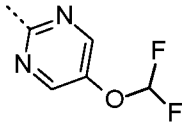
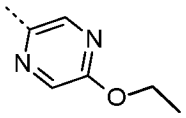
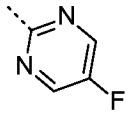
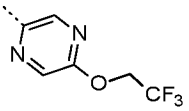
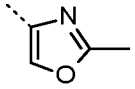
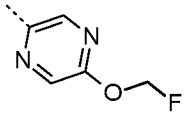
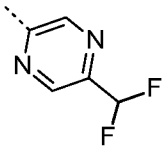
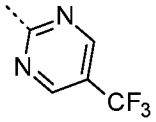
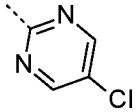
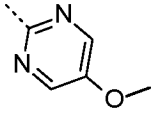
Таблица 1a

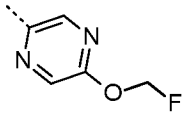
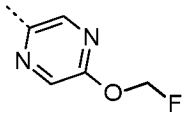
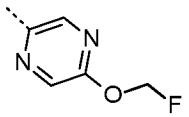
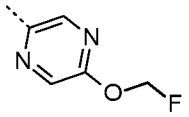
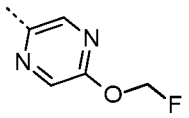


Соед. №	Прим. №	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Ar	Стереохимия
1	B1	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5S)
2	B1	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
3	B2	Me	CN	H	H	F	H		(2S,5RS)
4	B2	Me	CN	H	H	F	H		(2S,5R)
5	B2	Me	CN	H	H	F	H		(2S,5S)

Соед. №	Прим. №	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Ar	Стереохимия
6	B3	Me	CN	H	F	H	H		(2R,3R,5R)
7	B3	Me	CN	H	F	H	H		(2R,3S,5R)
8	B3	Me	CN	H	F	H	H		(2R,3S,5S)
9	B4	Me	SO_2Me	H	H	H	H		(2S,5S)
10	B4	Me	SO_2Me	H	H	H	H		(2S,5R)
11	B5	Me	CN	H	H	F	F		(2S,5R)
12	B5	Me	CN	H	H	F	F		(2R,5S)
13	B5	Me	CN	H	H	F	F		(2R,5R)
14	B5	Me	CN	H	H	F	F		(2S,5S)
15	B2	Me	CN	H	H	H	H		(2S,5S)
16	B2	Me	CN	H	H	H	H		(2S,5R)
17	B6	Me	SO_2Me	H	F	H	H		(2R,3S,5R)
18	B6	Me	SO_2Me	H	F	H	H		(2R,3S,5S)
19	B7	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5S)
20	B8	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)

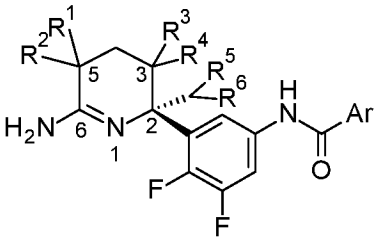
Соед. №	Прим. №	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Ar	Стереохимия
21	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
22	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
23	B10	Me	SO_2Me	F	F	H	H		(2R,5S)
24	B10	Me	SO_2Me	F	F	H	H		(2R,5R)
25	B11	Me	$SO_2{}^cPr$	H	H	F	H		(2S,5R)
26	B11	CH_2F	SO_2Me	H	H	H	H		(2S,5R)
27	B12	Me	CN	Me	F	H	H		(2R,3S,5S)
28	B12	Me	CN	Me	F	H	H		(2R,3S,5R)
29a	B1/B13	Et	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5S)
29b	B13	Et	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
30	B1	Et	SO_2Et	H	H	F	H		(2S,5R)
31	B11	Me	SO_2Et	H	H	F	H		(2S,5R)
32	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)

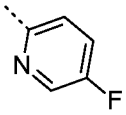
Соед. №	Прим. №	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Ar	Стереохимия
33	B1	Me	$SO_2{}^iPr$	H	H	F	H		(2S,5R)
34	B1	Me	$SO_2{}^iPr$	H	H	F	H		(2S,5S)
35	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
36	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
37	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
38	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
39	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
40	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
41	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
42	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
43	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
44	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)
45	B9	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)

Соед. №	Прим. №	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Ar	Стереохимия
46	B10	Me	SO_2Me	F	F	H	H		(2R,5RS)
48a	B15	Me	SO_2Me	OCH_3	H	H	H		(2R,3R,5R)
48b	B15	Me	SO_2Me	OCH_3	H	H	H		(2R,3R,5S)
49a	B12	Me	CN	OCH_3	H	H	H		(2R,3S,5S)
49b	B12	Me	CN	OCH_3	H	H	H		(2R,3S,5R)

^{c}Pr означает циклопропил, ^{i}Pr означает *изопропил*.

Таблица 1b



Соед. №	Прим. №	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Ar	Стереохимия
47	B14	Me	SO_2Me	H	H	F	H		(2S,5R)

Аналитическая часть

LC-MS (ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ/МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ)

ОБЩАЯ МЕТОДИКА LC-MS

Измерения в ходе осуществления высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, как описано в соответствующих способах. При необходимости добавляли дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (MC), который был оснащен источником ионизации при атмосферном

давлении. В компетенции специалиста в данной области находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, минимального времени измерения и т. п.) с целью получения ионов, обеспечивающих определение номинального моноизотопного молекулярного веса (MW) соединения и/или точного моноизотопного молекулярного веса соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их значениям экспериментального времени удерживания (R_t) и ионам. Если не указано иное, то в таблице данных указанный молекулярный ион представляет собой $[M+H]^+$ (протонированную молекулу) и/или $[M-H]^-$ (депротонированную молекулу). В случае, если соединение непригодно к непосредственной ионизации, указан тип аддукта (т. е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, $[M+CH_3COO]^-$ и т. п.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (например, Br, Cl) описанное значение является таким значением, которое получено для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом.

ТАБЛИЦА 2. Коды способов LCMS (поток выражен в мл/мин.; температура колонки (T) в °C; время анализа в минутах)

Способ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ------ T колонки	Время анализа
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	A: 10мМ $CH_3CO_2NH_4$ в 95% H_2O+5% CH_3CN B: CH_3CN	От 95% A до 5% A за 1,3 мин., удерживание в течение 0,7 мин.	0,8 ------ 55	2
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10мМ $CH_3CO_2NH_4$ в 95% H_2O+5% CH_3CN B: CH_3CN	От 100% A до 5% A за 2,10 мин., до 0% A за 0,90 мин., до 5% A за 0,5 мин.	0,7 ------ 55	3,5

ЗНАЧЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ПЛАВЛЕНИЯ

Значения представляют собой либо максимальные значения, либо диапазоны значений температуры плавления, и их получают с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с

данным аналитическим способом.

DSC823e (обозначен как DSC)

Для ряда соединений значения температуры плавления определяли с помощью DSC823e (Mettler-Toledo). Значения температуры плавления измеряли при градиенте температуры 10°C/минута. Максимальная температура составляла 300°C.

ТАБЛИЦА 3. Аналитические данные - температура плавления (т. пл.) и LC/MS: R_t означает время удерживания (в минутах), $[M+H]^+$ означает массу протонированной молекулы соединения, $[M-H]^-$ означает массу депротонированной молекулы соединения, способ относится к способу, применяемому для (LC)MS. Для некоторых соединений определяли точную массу.

№ соед.	Т. пл. (°C)	R_t	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	Способ LCMS
1		0,82	468	466	1
2	122,96 (DSC)	0,84	468	466	1
3		1,72 + 1,74	415	413	2
4		1,74	415	413	2
5		1,72	415	413	2
6		1,67	415	413	2
7		1,72	415	413	2
8		1,69	415	413	2
9	214,97 (DSC)	1,5	450	448	2
10		1,51	450	448	2
11		1,78	433	431	2
12		1,78	433	431	2
13		1,79	433	431	2
14		1,79	431	433	2
15		1,62	397	395	2
16		1,57	397	395	2
17		1,63	468	466	2
18		1,63	468	466	2
19		0,83	455	453	1
20	216,68	0,83	455	453	1
		1,66	455	453	2
21		1,7	476	474	2
22		1,61	462	460	2
23		0,91	504	502	1
24		0,91	504	502	1
25		0,89	481	379	1
26		0,86	455,1	453,1	1

№ соед.	Т. пл. (°C)	R_t	$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	Способ LCMS
27		1,72	429	427	2
28		1,07	429	427	2
29a		0,88	469	467	1
29b	168,45	1,84	469	467	2
30		0,93	483	481	1
31		0,88	469	467	1
32		1,76	504	502	2
33		1,83	483	481	2
34		1,81	483	481	2
35		1,75	518	516	2
36		1,51	504	502	2
37		1,76	482	480	2
38		1,36	456	454	2
39		1,86	536	534	2
40		1,46	441	439	2
41		1,62	486	484	2
42		1,63	488	486	2
43		1,57	506	504	2
44		1,46	472	470	2
45		1,4	468	466	2
46		0,89	504	502	1
47		1,75	473	471	2
48a		0,84	498	496	1
48b		0,84	498	496	1
49a		1,65	445	443	2
49b		1,64	445	443	2

СПОСОБЫ SFC-MS

Измерения в ходе SFC проводили с применением аналитической системы сверхкритической жидкостной хроматографии, укомплектованной насосом для двухкомпонентных смесей для доставки диоксида углерода (CO_2) и модификатора, автоматическим дозатором, термостатом для колонок, детектором на диодной матрице, оснащенным проточной кюветой для работы под высоким давлением, выдерживающей значения до 400 бар. При оснащении масс-спектрометром (MS) поток из колонки направляли в (MS). В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, минимального времени измерения и т. п.) с целью получения ионов, обеспечивающих возможность определения номинального моноизотопного молекулярного веса (MW) соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

ТАБЛИЦА 4. Аналитические способы SFC-MS (расход выражен в мл/мин.; температура колонки (T) в °C; время анализа в минутах, противодавление (BPR) в барах)

Способ	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток / T колонки	Время анализа / BPR
1	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: MeOH+0,2% $iPrNH_2$	20% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 / 40	7 / 110
2	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	45% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 / 40	7 / 110
3	Колонка Whelk®-O-(R,R) (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	20% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 / 40	7 / 110
4	Колонка Daicel Chiralpak® AD (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	40% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 / 40	7 / 110
5	Колонка Daicel Chiralpak® OD (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	25% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 / 40	7 / 110
6	Колонка Daicel Chiralpak® AD (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% iPrNH2+3% H2O	От 10-40% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин., до 20% за 0,1 мин., удерживание 0,4 мин.	2,5 / 40	10 / 110
7	Колонка Daicel Chiralpak® AS3 (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% iPrNH2	20% B, удерживание 6 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2,5 мин.	2,5 / 40	9,5 / 110
8	Колонка Daicel Chiralpak® OJ-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	градиент 2: 10-50% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин. @50%	2,5 / 40	9,5 / 110

ТАБЛИЦА 5. Аналитические данные SFC - R_t означает время удерживания (в минутах), $[M+H]^+$ означает массу протонированного соединения, способ относится к способу, применяемому для анализа

энантиомерно чистых соединений с помощью (SFC)MS.

№ соед.	Rt	% площади УФ	$[M+H]^+$	Порядок элюирования изомеров	Способ SFCMS
2	2,71	100,00	468		8
6	2,37	100,00	415	C	3
8	1,63	100,00	415	B	3
7	1,4	100,00	415	A	3
10	2,88	99,40	450	B	2
9	1,47	97,58	450	A	2
14	4,04	100,00	433	D	1
13	2,62	100,00	433	B	1
12	3,03	100,00	433	C	1
11	2,38	100,00	433	A	1
20	1,51	100	455	A	5
34	1,35	100	483	A	4
33	2,61	100	483	B	4
28	3,4	100	429	A	6
27	4,08	100	429	B	6
29b	1,57	100	469	A	7

Порядок элюирования изомеров: A означает первый элюируемый изомер; B означает второй элюируемый изомер и т. д.

ЯМР

Для ряда соединений спектры ^{1}H ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DPX-400 с рабочей частотой 400 МГц, или на Bruker DPX-360 с рабочей частотой 360 МГц, или на спектрометре Bruker Avance 600 с рабочей частотой 600 МГц с применением ХЛОРОФОРМ-*d* (дейтерированного хлороформа, $CDCl_3$), или DMSO-d_6 (дейтерированного DMSO, диметил-d6-сульфоксида), или БЕНЗОЛ-d_6 (дейтерированного бензола, C_6D_6), или АЦЕТОН-d_6 (дейтерированного ацетона, $(CD_3)_2CO$) в качестве растворителей. Химические сдвиги (δ) регистрировали в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (TMS), который использовали в качестве внутреннего стандарта.

ТАБЛИЦА 6. Результаты ^{1}H ЯМР.

Соед. №	Результат ^{1}H ЯМР
1	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,60 (s, 3 H) 1,70-1,83 (m, 2 H) 1,85-1,98 (m, 1 H) 2,31 (dt, *J*=13,6, 3,5 Гц, 1 H) 2,90 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 4,32-4,61 (m, 2 H) 6,03 (br s, 2 H) 7,17 (dd, *J*=12,0, 8,9 Гц, 1 H) 7,86 (dt, *J*=8,6, 3,5 Гц, 1 H) 7,91 (dd, *J*=7,3, 2,6 Гц, 1 H) 8,41 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 8,88 (d, *J*=1,1 Гц, 1 H) 10,47 (s, 1 H)
2	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,45-1,55 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,90-1,99 (m, 1 H) 2,24 (ddd, *J*=13,6, 10,6, 3,2 Гц, 1 H) 2,35-2,46 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 4,55 (br d, *J*=48,0 Гц, 2 H) 5,95 (br s, 2 H) 7,15 (dd, *J*=12,1, 8,9 Гц, 1 H) 7,79 (ddd, *J*=8,8, 4,1, 2,8 Гц, 1 H) 7,84 (dd, *J*=7,3, 2,8 Гц, 1 H) 8,40 (d, *J*=1,2 Гц, 1 H) 8,88 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 10,42 (s, 1 H)
4	^{1}H ЯМР (400 МГц, БЕНЗОЛ-d_6) δ ppm 0,95 (s, 3 H) 1,19-1,30 (m, 1 H) 1,57-1,68 (m, 1 H) 1,68-1,78 (m, 1 H) 1,95 (ddd, *J*=13,8, 6,0, 2,8 Гц, 1 H) 3,44 (s, 3 H) 4,40-4,75 (m, 2 H) 5,10 (br s, 2 H) 6,79 (dd, *J*=11,7, 8,9 Гц, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,2 Гц, 1 H) 7,71-7,84 (m, 1 H) 8,39 (dd, *J*=7,3, 2,8 Гц, 1 H) 9,10 (d, *J*=1,2 Гц, 1 H) 9,69 (s, 1 H)
5	^{1}H ЯМР (400 МГц, БЕНЗОЛ-d_6) δ ppm 0,95 (s, 3 H) 1,17 (ddd, *J*=13,7, 10,5, 3,2 Гц, 1 H) 1,77 (ddd, *J*=13,4, 7,2, 3,6 Гц, 1 H) 1,88-1,99 (m, 1 H) 2,04-2,15 (m, 1 H) 3,52 (s, 3 H) 4,43-4,64 (m, 2 H) 6,75 (dd, *J*=11,5, 8,7 Гц, 1 H) 7,50-7,55 (m, 1 H) 7,63 (d, *J*=1,2 Гц, 1 H) 7,99 (dd, *J*=6,9, 2,8 Гц, 1 H) 9,01 (d, *J*=1,6 Гц, 1 H) 9,26 (br s, 1 H)
6	^{1}H ЯМР (600 МГц, БЕНЗОЛ-d_6+АЦЕТОН- d_6) δ ppm 1,31 (dd, *J*=44,2, 15,1 Гц, 1 H) 1,46 (s, 3 H) 1,84 (s, 3 H) 2,22 (dt, *J*=15,0, 5,1 Гц, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 5,26 (dd, *J*=47,4, 4,3 Гц, 1 H) 6,45 (br s, 2 H) 6,96 (dd, *J*=11,4, 8,9 Гц, 1 H) 7,83-7,87 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,20 (dd, *J*=6,8, 2,6 Гц, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H)
7	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,71 (dd, *J*=3,2, 2,0 Гц, 3 H) 1,83 (d, *J*=1,2 Гц, 3 H) 2,00-2,22 (m, 1 H) 2,32 (ddd, *J*=14,8, 8,0, 4,6 Гц, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 4,46 (br s, 2 H) 5,20-5,40 (m, 1 H) 7,08 (dd, *J*=11,7, 8,9 Гц, 1 H) 7,40 (dd, *J*=7,1, 2,6 Гц, 1 H) 7,97 (ddd, *J*=8,8, 4,3, 2,6 Гц, 1 H) 8,15 (d, *J*=1,6 Гц, 1 H) 9,01 (d, *J*=1,2 Гц, 1 H) 9,46 (br s, 1 H)
8	^{1}H ЯМР (600 МГц, БЕНЗОЛ-d_6+ АЦЕТОН- d_6) δ ppm 1,31 (dd, *J*=44,2, 15,1 Гц, 1 H) 1,46 (s, 3 H) 1,84 (s, 3 H) 2,22 (dt, *J*=15,0, 5,1 Гц, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 5,26 (dd, *J*=47,4, 4,3 Гц, 1 H) 6,45 (br s, 2 H) 6,96 (dd, *J*=11,4, 8,9 Гц, 1 H) 7,83-7,87 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,20 (dd, *J*=6,8, 2,6 Гц, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H)

Соед. №	Результат ^{1}H ЯМР
9	^{1}H ЯМР (600 МГц, БЕНЗОЛ-d_6+ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,48 (s, 3 H) 1,49-1,56 (m, 1 H) 1,51-1,56 (m, 1 H) 1,61 (d, *J*=1,2 Гц, 3 H) 1,62-1,68 (m, 1 H) 2,50-2,54 (m, 1 H) 2,56 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 6,85 (dd, *J*=11,6, 8,7 Гц, 1 H) 7,29 (dt, *J*=8,5, 3,3 Гц, 1 H) 7,78 (d, *J*=1,5 Гц, 1 H) 8,01 (dd, *J*=7,2, 2,8 Гц, 1 H) 8,92 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 9,35 (s, 1 H)
10	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,60 (d, *J*=1,1 Гц, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 1,78 (ddd, *J*=14,6, 7,4, 3,4 Гц, 1 H) 1,97-2,06 (m, 1 H) 2,23-2,32 (m, 1 H) 2,43 (ddd, *J*=14,4, 10,6, 3,6 Гц, 1 H) 3,02 (s, 3 H) 4,04 (s, 3 H) 5,07 (br s, 2 H) 7,03 (dd, *J*=11,7, 8,9 Гц, 1 H) 7,67 (dd, *J*=6,9, 2,8 Гц, 1 H) 7,80 (ddd, *J*=8,7, 4,0, 3,0 Гц, 1 H) 8,09 (d, *J*=1,2 Гц, 1 H) 8,97 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 9,48 (br s, 1 H)
11	^{1}H ЯМР (600 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,73 (s, 3 H) 1,95-2,03 (m, 2 H) 2,14 (ddd, *J*=14,7, 10,3, 4,8 Гц, 1 H) 2,30-2,36 (m, 1 H) 4,05 (s, 3 H) 5,34 (br s, 2 H) 6,20 (t, *J*=56,1 Гц, 1 H) 7,12 (dd, *J*=11,7, 8,9 Гц, 1 H) 7,66 (dd, *J*=6,7, 2,8 Гц, 1 H) 8,04-8,08 (m, 1 H) 8,07 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 8,95 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 9,60 (br s, 1 H)
12	^{1}H ЯМР (360 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,73 (s, 3 H) 1,90-2,05 (m, 2 H) 2,07-2,21 (m, 1 H) 2,33 (dt, *J*=14,5, 4,5 Гц, 1 H) 4,05 (s, 3 H) 5,38 (br s, 2 H) 6,21 (t, *J*=56,2 Гц, 1 H) 7,12 (dd, *J*=11,7, 8,8 Гц, 1 H) 7,67 (dd, *J*=7,0, 2,6 Гц, 1 H) 8,04-8,10 (m, 2 H) 8,94 (d, *J*=1,1 Гц, 1 H) 9,62 (s, 1 H)
13	^{1}H ЯМР (600 МГц, БЕНЗОЛ-d_6) δ ppm 0,79 (s, 3 H) 1,00-1,08 (m, 1 H) 1,67 (ddd, *J*=13,8, 6,3, 4,0 Гц, 1 H) 2,01-2,10 (m, 2 H) 3,47 (s, 3 H) 5,09 (br s, 2 H) 5,92 (t, *J*=56,1 Гц, 1 H) 6,73 (dd, *J*=11,5, 8,7 Гц, 1 H) 7,50-7,53 (m, 1 H) 7,57 (d, *J*=1,7 Гц, 1 H) 8,18 (dd, *J*=6,8, 2,7 Гц, 1 H) 8,97 (d, *J*=1,6 Гц, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
14	^{1}H ЯМР (360 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 1,60-1,68 (m, 1 H) 2,24-2,36 (m, 3 H) 4,06 (s, 3 H) 5,30 (br s, 2 H) 6,15 (t, *J*=56,2 Гц, 1 H) 7,11 (dd, *J*=11,7, 8,8 Гц, 1 H) 7,71 (dd, *J*=6,8, 2,7 Гц, 1 H) 7,84-7,90 (m, 1 H) 8,06 (d, *J*=1,5 Гц, 1 H) 8,93 (d, *J*=1,1 Гц, 1 H) 9,53 (s, 1 H)
15	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (br t, *J*=13,0 Гц, 1 H) 1,52 (s, 3 H) 1,59 (s, 3 H) 1,71 (br t, *J*=12,8 Гц, 1 H) 2,05 (br d, *J*=14,3 Гц, 1 H) 2,21 (br d, *J*=13,5 Гц, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 6,35 (br s, 2 H) 7,13 (dd, *J*=12,1, 8,8 Гц, 1 H) 7,65 (dd, *J*=7,3, 2,2 Гц, 1 H) 7,70-7,80 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 10,55 (s, 1 H)
16	^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,46 (s, 3 H) 1,65 (s, 3 H) 1,85-2,03 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 6,06 (br s, 2 H) 7,14 (dd, *J*=11,8, 8,9 Гц, 1 H) 7,78-7,83 (m, 1 H) 7,85 (dd, *J*=7,3, 2,5 Гц, 1 H) 8,41 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 8,89 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 10,44 (br s, 1 H)

Соед. №	Результат ^{1}H ЯМР
17	^{1}H ЯМР (360 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,63 (s, 3 H) 1,73 (br s, 3 H) 1,75-1,91 (m, 1 H) 2,96-3,08 (m, 1 H) 3,09 (d, *J*=1,5 Гц, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 5,28-5,48 (m, 1 H) 5,65 (br s, 2 H) 7,09 (dd, *J*=11,3, 8,8 Гц, 1 H) 7,59 (dd, *J*=6,8, 2,7 Гц, 1 H) 7,67-7,77 (m, 1 H) 8,15 (d, *J*=1,5 Гц, 1 H) 9,01 (d, *J*=1,5 Гц, 1 H) 9,49 (br s, 1 H)
18	^{1}H ЯМР (360 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,69 (dd, *J*=2,9, 1,1 Гц, 3 H) 1,86 (s, 3 H) 1,92-2,14 (m, 1 H) 2,27 (ddd, *J*=14,9, 7,0, 4,4 Гц, 1 H) 2,80 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H) 5,43-5,61 (m, 1 H) 5,53 (br s, 2 H) 7,06 (dd, *J*=11,7, 8,8 Гц, 1 H) 7,60 (dt, *J*=8,6, 3,6 Гц, 1 H) 7,88 (dd, *J*=7,1, 2,7 Гц, 1 H) 8,11 (d, *J*=1,5 Гц, 1 H) 8,93 (d, *J*=1,5 Гц, 1 H) 9,48 (s, 1 H)
19	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,60 (s, 3 H) 1,69-1,84 (m, 2 H) 1,86-1,97 (m, 1 H) 2,25-2,35 (m, 1 H) 2,91 (s, 3 H) 4,35-4,60 (m, 2 H) 6,04 (br s, 2 H) 7,18 (dd, *J*=12,0, 8,7 Гц, 1 H) 7,84-7,93 (m, 2 H) 7,97 (td, *J*=8,7, 2,9 Гц, 1 H) 8,22 (dd, *J*=8,7, 4,5 Гц, 1 H) 8,73 (d, *J*=2,9 Гц, 1 H) 10,58 (s, 1 H)
20	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,41-1,53 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,85-1,99 (m, 1 H) 2,16-2,27 (m, 1 H) 2,34-2,45 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,44-4,67 (m, 2 H) 6,01 (br s, 2 H) 7,16 (br dd, *J*=11,8, 8,9 Гц, 1 H) 7,75-7,87 (m, 2 H) 7,97 (td, *J*=8,7, 2,9 Гц, 1 H) 8,22 (dd, *J*=8,7, 4,5 Гц, 1 H) 8,73 (d, *J*=2,9 Гц, 1 H) 10,63 (br s, 1 H)
21	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,39-1,49 (m, 1 H) 1,53 (s, 3 H) 1,82-1,96 (m, 1 H) 2,11-2,25 (m, 1 H) 2,32-2,44 (m, 1 H) 2,53 (br s, 3 H) 3,09 (br s, 3 H) 4,39-4,69 (m, 2 H) 6,02 (br s, 2 H) 7,17 (dd, *J*=11,7, 8,8 Гц, 1 H) 7,67 (dd, *J*=7,3, 2,6 Гц, 1 H) 7,75-7,84 (m, 1 H) 8,39 (dd, *J*=2,2, 0,7 Гц, 1 H) 8,98 (dd, *J*=1,8, 0,7 Гц, 1 H) 10,75 (br s, 1 H)
22	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,40-1,52 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,85-1,97 (m, 1 H) 2,14-2,26 (m, 1 H) 2,33-2,45 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,42-4,68 (m, 2 H) 6,03 (br s, 2 H) 7,19 (dd, *J*=11,7, 8,8 Гц, 1 H) 7,77-7,90 (m, 2 H) 8,28 (dd, *J*=8,4, 0,7 Гц, 1 H) 8,58 (dd, *J*=8,2, 2,0 Гц, 1 H) 9,20 (dd, *J*=2,2, 0,7 Гц, 1 H) 10,90 (s, 1 H)
23	^{1}H ЯМР (360 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,82 (t, *J*=2,7 Гц, 3 H) 1,90 (s, 3 H) 2,16-2,32 (m, 1 H) 2,72 (ddd, *J*=26,5, 14,6, 4,9 Гц, 1 H) 2,98 (s, 3 H) 5,41 (br s, 2 H) 6,16 (dq, *J*=51,2, 2,0 Гц, 2 H) 7,10 (dd, *J*=11,7, 8,8 Гц, 1 H) 7,75 (dd, *J*=7,0, 2,9 Гц, 1 H) 7,83 (dt, *J*=8,8, 3,3 Гц, 1 H) 8,31 (d, *J*=1,1 Гц, 1 H) 9,06 (d, *J*=1,1 Гц, 1 H) 9,51 (s, 1 H)
24	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,84 (s, 3 H) 1,87 (s, 3 H) 2,30 (dt, *J*=14,3, 10,4 Гц, 1 H) 2,85-3,02 (m, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 5,36 (br s, 2 H) 6,16 (d, *J*=51,3 Гц, 2 H) 7,11 (dd, *J*=11,3, 8,9 Гц, 1 H) 7,70 (dd, *J*=6,7, 2,6 Гц, 1 H) 7,83 (dt, *J*=8,6, 3,4 Гц, 1 H) 8,29 (d, *J*=1,2 Гц, 1 H) 9,09 (d, *J*=1,2 Гц, 1 H) 9,49 (br s, 1 H)

Соед. №	Результат ^{1}H ЯМР
25	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,09-1,23 (m, 2 H) 1,31-1,41 (m, 2 H) 1,68 (s, 3 H) 1,69-1,77 (m, 1 H) 2,10-2,18 (m, 1 H) 2,49-2,62 (m, 2 H) 2,67 (ddd, *J*=14,7, 8,6, 3,7 Гц, 1 H) 4,51 (dd, *J*=47,5, 8,8 Гц, 1 H) 4,85 (ddd, *J*=47,8, 8,8, 1,5 Гц, 1 H) 7,08 (dd, *J*=11,4, 8,8 Гц, 1 H) 7,55-7,64 (m, 1 H) 7,69 (dd, *J*=6,9, 2,8 Гц, 1 H) 7,88 (ddd, *J*=8,8, 4,2, 2,9 Гц, 1 H) 8,32 (dd, *J*=8,6, 4,6 Гц, 1 H) 8,45 (d, *J*=2,6 Гц, 1 H) 9,80 (s, 1 H)
26	^{1}H ЯМР (360 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,65 (s, 3 H) 2,00-2,14 (m, 2 H) 2,27-2,37 (m, 1 H) 2,38-2,49 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 4,71 (dd, *J*=46,8, 10,6 Гц, 1 H) 5,08-5,33 (m, 3 H) 7,05 (dd, *J*=11,5, 8,6 Гц, 1 H) 7,59 (td, *J*=8,3, 2,7 Гц, 1 H) 7,67 (dd, *J*=7,1, 2,7 Гц, 1 H) 7,77 (dt, *J*=7,3, 4,2 Гц, 1 H) 8,31 (dd, *J*=8,6, 4,6 Гц, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,6 Гц, 1 H) 9,78 (s, 1 H)
27	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,41 (dd, *J*=22,2, 3,2 Гц, 3 H) 1,81 (t, *J*=3,4 Гц, 3 H) 1,88 (s, 3 H) 2,00 (dd, *J*=38,3, 14,5 Гц, 1 H) 2,29 (dd, *J*=14,9, 4,4 Гц, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 4,71 (br s, 2 H) 7,02 (dd, *J*=12,1, 8,5 Гц, 1 H) 7,31 (dt, *J*=8,5, 3,2 Гц, 1 H) 7,75 (dd, *J*=7,3, 2,4 Гц, 1 H) 8,14 (d, *J*=1,6 Гц, 1 H) 8,98 (d, *J*=1,2 Гц, 1 H) 9,46 (s, 1 H)
28	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, *J*=22,6 Гц, 3 H) 1,60 (br s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,22-2,37 (m, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 6,19 (br s, 2 H) 7,08-7,14 (m, 1 H) 7,83-7,88 (m, 2 H) 8,40 (d, *J*=1,2 Гц, 1 H) 8,89 (d, *J*=1,2 Гц, 1 H) 10,48 (s, 1 H)
29a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,21 (t, *J*=7,7 Гц, 3 H) 1,85-1,95 (m, 1 H) 2,10-2,20 (m, 2 H) 2,22-2,37 (m, 2 H) 2,46-2,55 (m, 1 H) 2,84 (s, 3 H) 4,39-4,76 (m, 2 H) 7,08 (dd, *J*=11,5, 8,7 Гц, 1 H) 7,54-7,65 (m, 2 H) 7,95 (dd, *J*=6,9, 2,8 Гц, 1 H) 8,28 (dd, *J*=8,7, 4,6 Гц, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,4 Гц, 1 H) 9,76 (s, 1 H)
29b	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 0,97 (t, *J*=7,4 Гц, 3 H) 1,86-1,96 (m, 1 H) 2,03 (dq, *J*=14,4, 7,3 Гц, 1 H) 2,15-2,29 (m, 2 H) 2,38-2,53 (m, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 4,44 (dd, *J*=47,4, 8,7 Гц, 1 H) 4,85 (dd, *J*=47,4, 8,0 Гц, 1 H) 5,48 (br s, 2 H) 7,08 (dd, *J*=11,4, 8,8 Гц, 1 H) 7,59 (td, *J*=8,4, 2,9 Гц, 1 H) 7,74 (dd, *J*=6,8, 2,6 Гц, 1 H) 7,89 (dt, *J*=8,7, 3,4 Гц, 1 H) 8,31 (dd, *J*=8,7, 4,5 Гц, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,6 Гц, 1 H) 9,79 (s, 1 H)
30	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 0,95 (t, *J*=7,5 Гц, 3 H) 1,47 (t, *J*=7,5 Гц, 3 H) 1,88 (ddd, *J*=14,6, 10,6, 3,8 Гц, 1 H) 1,99-2,08 (m, 1 H) 2,15-2,25 (m, 1 H) 2,28 (td, *J*=7,1, 4,4 Гц, 1 H) 2,35-2,43 (m, 1 H) 2,43-2,50 (m, 1 H) 3,13-3,30 (m, 2 H) 4,35-4,89 (m, 2 H) 7,07 (dd, *J*=11,5, 8,7 Гц, 1 H) 7,55-7,62 (m, 1 H) 7,72 (dd, *J*=6,9, 2,8 Гц, 1 H) 7,89 (ddd, *J*=8,9, 4,0, 2,8 Гц, 1 H) 8,27-8,32 (m, 1 H) 8,42 (d, *J*=2,8 Гц, 1 H) 9,78 (s, 1 H)

Соед. №	Результат ^{1}H ЯМР
31	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,48 (t, *J*=7,5 Гц, 3 H) 1,68 (s, 3 H) 1,77 (br d, *J*=6,9 Гц, 1 H) 1,99-2,08 (m, 1 H) 2,53-2,60 (m, 1 H) 2,56-2,63 (m, 1 H) 3,20 (q, *J*=7,3 Гц, 2 H) 4,41 (br dd, *J*=47,4, 8,3 Гц, 1 H) 4,91 (br dd, *J*=48,4, 8,5 Гц, 1 H) 5,47 (br s, 2 H) 7,07 (dd, *J*=11,5, 8,7 Гц, 1 H) 7,60 (td, *J*=8,3, 2,4 Гц, 1 H) 7,73 (dd, *J*=6,9, 2,8 Гц, 1 H) 7,88 (br dt, *J*=8,4, 3,4 Гц, 1 H) 8,33 (dd, *J*=8,7, 4,6 Гц, 1 H) 8,45 (d, *J*=2,8 Гц, 1 H) 9,79 (s, 1 H)
32	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,46 (br t, *J*=11,3 Гц, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,86-1,99 (m, 1 H) 2,12-2,25 (m, 1 H) 2,30-2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 4,43-4,68 (m, 2 H) 6,04 (br s, 2 H) 7,18 (dd, *J*=11,7, 8,8 Гц, 1 H) 7,54-8,05 (m, 3 H) 8,70 (d, *J*=1,5 Гц, 1 H) 8,96 (d, *J*=1,1 Гц, 1 H) 10,75 (s, 1 H)
33	^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (d, *J*=6,7 Гц, 3 H) 1,35 (d, *J*=6,7 Гц, 3 H) 1,43-1,50 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,99-2,04 (m, 1 H) 2,09-2,15 (m, 1 H) 2,37-2,43 (m, 1 H) 3,70-3,78 (m, 1 H) 4,46-4,66 (m, 2 H) 6,03 (br s, 2 H) 7,17 (dd, *J*=11,7, 8,7 Гц, 1 H) 7,78-7,83 (m, 2 H) 7,97 (td, *J*=8,7, 2,9 Гц, 1 H) 8,22 (dd, *J*=8,7, 4,6 Гц, 1 H) 8,73 (d, *J*=2,8 Гц, 1 H) 10,68 (s, 1 H)
34	^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 (d, *J*=6,9 Гц, 3 H) 1,22 (d, *J*=6,9 Гц, 3 H) 1,63 (s, 3 H) 1,75-1,85 (m, 2 H) 1,89-1,97 (m, 1 H) 2,33 (dt, *J*=13,8, 3,8 Гц, 1 H) 3,47-3,56 (m, 1 H) 4,47 (br ddd, *J*=56,4, 47,7, 8,6 Гц, 2 H) 6,01 (br s, 2 H) 7,19 (dd, *J*=11,9, 8,8 Гц, 1 H) 7,74-7,79 (m, 1 H) 7,98 (td, *J*=8,7, 2,9 Гц, 1 H) 8,01 (dd, *J*=7,1, 2,7 Гц, 1 H) 8,22 (dd, *J*=8,7, 4,6 Гц, 1 H) 8,74 (d, *J*=2,8 Гц, 1 H) 10,59 (s, 1 H)
35	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,39-1,51 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,84-1,96 (m, 1 H) 2,14-2,24 (m, 1 H) 2,33-2,43 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,39-4,66 (m, 2 H) 4,74 (td, *J*=15,2, 3,3 Гц, 2 H) 6,03 (br s, 2 H) 6,28-6,69 (m, 1 H) 7,12-7,21 (m, 1 H) 7,76-7,90 (m, 2 H) 8,55 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 10,63 (br s, 1 H)
36	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,38-1,51 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,86-1,95 (m, 1 H) 2,13-2,25 (m, 1 H) 2,33-2,42 (m, 1 H) 3,10 (br s, 3 H) 4,43-4,68 (m, 2 H) 6,03 (br s, 2 H) 7,14-7,24 (m, 1 H) 7,54 (t, *J*=72,3 Гц, 1 H) 7,75-7,82 (m, 2 H) 8,98 (s, 2 H) 10,83 (s, 1 H)
37	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (t, *J*=7,0 Гц, 3 H) 1,42-1,51 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,84-1,97 (m, 1 H) 2,14-2,27 (m, 1 H) 2,32-2,43 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,39-4,54 (m, 3 H) 4,55-4,68 (m, 1 H) 6,03 (br s, 2 H) 7,16 (dd, *J*=11,7, 8,8 Гц, 1 H) 7,75-7,86 (m, 2 H) 8,39 (d, *J*=1,1 Гц, 1 H) 8,86 (d, *J*=1,1 Гц, 1 H) 10,55 (s, 1 H)

Соед. №	Результат ^{1}H ЯМР
38	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,39-1,50 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,84-1,94 (m, 1 H) 2,12-2,24 (m, 1 H) 2,33-2,43 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,42-4,68 (m, 2 H) 6,03 (br s, 2 H) 7,18 (dd, *J*=11,9, 9,0 Гц, 1 H) 7,69-7,84 (m, 2 H) 9,11 (s, 2 H) 10,84 (br s, 1 H)
39	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,39-1,51 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,85-1,96 (m, 1 H) 2,14-2,27 (m, 1 H) 2,31-2,44 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,41-4,66 (m, 2 H) 5,16 (q, *J*=8,9 Гц, 2 H) 6,04 (br s, 2 H) 7,17 (dd, *J*=11,9, 8,6 Гц, 1 H) 7,76-7,88 (m, 2 H) 8,62 (d, *J*=1,5 Гц, 1 H) 8,91 (d, *J*=1,5 Гц, 1 H) 10,67 (br s, 1 H)
40	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,37-1,48 (m, 1 H) 1,55 (s, 3 H) 1,83-1,94 (m, 1 H) 2,09-2,21 (m, 1 H) 2,30-2,40 (m, 1 H) 2,51 (br s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 4,42-4,67 (m, 2 H) 6,02 (br s, 2 H) 7,13 (dd, *J*=11,7, 8,8 Гц, 1 H) 7,63-7,71 (m, 1 H) 7,75 (dd, *J*=7,5, 2,7 Гц, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 10,21 (br s, 1 H)
41	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,38-1,51 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,86-1,97 (m, 1 H) 2,12-2,25 (m, 1 H) 2,33-2,43 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,40-4,67 (m, 2 H) 6,04 (br s, 2 H) 6,20 (d, *J*=51,6 Гц, 2 H) 7,17 (dd, *J*=11,9, 9,0 Гц, 1 H) 7,76-7,89 (m, 2 H) 8,59 (d, *J*=1,5 Гц, 1 H) 8,95 (d, *J*=1,5 Гц, 1 H) 10,68 (br s, 1 H)
42	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,40-1,51 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,85-1,97 (m, 1 H) 2,12-2,26 (m, 1 H) 2,33-2,43 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 4,39-4,69 (m, 2 H) 6,05 (br s, 2 H) 7,26 (t, *J*=53,8 Гц, 1 H) 7,20 (dd, *J*=11,9, 9,0 Гц, 1 H) 7,78-7,84 (m, 1 H) 7,84-7,89 (m, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 10,98 (br s, 1 H)
43	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,38-1,50 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,82-1,97 (m, 1 H) 2,12-2,24 (m, 1 H) 2,31-2,45 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,42-4,68 (m, 2 H) 6,05 (br s, 2 H) 7,20 (dd, *J*=11,7, 8,8 Гц, 1 H) 7,72-7,86 (m, 2 H) 9,50 (s, 2 H) 11,01 (br s, 1 H)
44	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,38-1,51 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,82-1,97 (m, 1 H) 2,18 (m, *J*=11,2, 11,2 Гц, 1 H) 2,30-2,47 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,43-4,68 (m, 2 H) 6,04 (br s, 2 H) 7,18 (dd, *J*=11,7, 8,4 Гц, 1 H) 7,74-7,87 (m, 2 H) 9,16 (s, 2 H) 10,88 (s, 1 H)
45	^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,38-1,52 (m, 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,82-1,97 (m, 1 H) 2,11-2,25 (m, 1 H) 2,32-2,43 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 4,43-4,67 (m, 2 H) 6,03 (br s, 2 H) 7,16 (dd, *J*=11,9, 8,6 Гц, 1 H) 7,74-7,82 (m, 2 H) 8,72 (s, 2 H) 10,68 (br s, 1 H)

Соед. №	Результат ^{1}H ЯМР
47	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,80-1,95 (m, 4 H) 2,20-2,31 (m, 1 H) 2,60-2,75 (m, 2 H) 3,15 (s, 3 H) 4,83 (ddd, *J*=88,7, 46,9, 9,5 Гц, 2 H) 7,44-7,53 (m, 1 H) 7,59 (td, *J*=8,3, 2,2 Гц, 1 H) 8,02 (br dd, *J*=10,8, 7,0 Гц, 1 H) 8,28 (dd, *J*=8,5, 4,3 Гц, 1 H) 8,45 (br s, 1 H) 10,05 (br s, 1 H)
48a	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,61 (s, 3 H) 1,88 (s, 3 H) 2,32 (br dd, *J*=14,7, 3,8 Гц, 1 H) 2,54 (br d, *J*=14,1 Гц, 1 H) 3,01 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 4,16-4,23 (m, 1 H) 6,15 (br d, *J*=51,3 Гц, 2 H) 7,06 (dd, *J*=11,7, 8,9 Гц, 1 H) 7,76-7,88 (m, 1 H) 7,97-8,10 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 9,52 (br s, 1 H)
48b	^{1}H ЯМР (360 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,60 (s, 3 H) 1,79 (s, 3 H) 2,16 (dd, *J*=15,9, 3,1 Гц, 1 H) 2,93 (dd, *J*=16,1, 4,8 Гц, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,92 (m, *J*=3,3, 3,3 Гц, 1 H) 6,14 (dq, *J*=51,1, 2,1 Гц, 2 H) 7,06 (dd, *J*=12,1, 8,8 Гц, 1 H) 7,86 (dd, *J*=7,0, 2,9 Гц, 1 H) 7,88-7,95 (m, 1 H) 8,28 (d, *J*=1,1 Гц, 1 H) 9,06 (d, *J*=1,1 Гц, 1 H) 9,54 (br s, 1 H)
49a	^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (br d, *J*=14,2 Гц, 1 H) 1,49 (d, *J*=1,3 Гц, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 2,42 (dd, *J*=14,7, 4,6 Гц, 1 H) 3,38 (s, 3 H) 3,71 (br d, *J*=4,0 Гц, 1 H) 6,12-6,25 (m, 4 H) 7,13 (dd, *J*=11,8, 8,7 Гц, 1 H) 7,66 (br dd, *J*=7,0, 1,7 Гц, 1 H) 7,68-7,74 (m, 1 H) 8,57 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 8,93 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 10,69 (br s, 1 H)
49b	^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,44 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 2,00 (dd, *J*=13,6, 9,7 Гц, 1 H) 2,07-2,13 (m, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 3,80 (dd, *J*=9,6, 3,3 Гц, 1 H) 5,96 (br s, 2 H) 6,20 (d, *J*=51,6 Гц, 2 H) 7,11 (dd, *J*=11,9, 8,7 Гц, 1 H) 7,80-7,88 (m, 2 H) 8,58 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 8,96 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 10,60 (br s, 1 H)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Предусмотренные в настоящем изобретении соединения являются ингибиторами фермента 1, расщепляющего APP по бета сайту (BACE1). Полагают, что ингибирование BACE1, аспарагиновой протеазы, является существенным для лечения болезни Альцгеймера (AD). Полагают, что продуцирование и накопление бета-амилоидных пептидов (Abeta) из белка-предшественника бета-амилоида (APP) играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании AD. Abeta образуется из белка-предшественника амилоида (APP) в результате последовательного расщепления на N- и C-концах домена Abeta бета-секретазой и гамма-секретазой соответственно.

Предполагается, что соединения формулы (I) действуют главным образом на BACE1 в силу своей способности ингибировать

ферментативную активность. Поведение таких ингибиторов, тестируемых с помощью биохимического анализа на основе резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET) и клеточного анализа "αLisa" на клетках SKNBE2, описанных ниже и подходящих для выявления таких соединений и, в частности, соединений в соответствии с формулой (I), показано в таблице 8 и таблице 9.

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НА ОСНОВЕ FRET ДЛЯ BACE1

Данный анализ представляет собой анализ на основе резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET). Субстратом для данного анализа является полученный из APP пептид из 13 аминокислот, который содержит "шведскую" мутацию Lys-Met/Asn-Leu сайта расщепления белка-предшественника амилоида (APP) бета-секретазой. Данный субстрат также содержит два флуорофора: (7-метоксикумарин-4-ил)уксусную кислоту (Mca), которая является донором флуоресценции с длиной волны возбуждения 320 нм и излучением при 405 нм, и 2,4-динитрофенил (Dnp), который является соответствующим акцептором-гасителем. Расстояние между этими двумя группами выбирали таким образом, чтобы при световом возбуждении энергия флуоресценции донора в значительной степени гасилась акцептором посредством резонансного переноса энергии. При расщеплении с помощью BACE1 флуорофор Mca отделяется от гасящей группы Dnp, возобновляя полный выход флуоресценции донора. Увеличение флуоресценции линейно зависит от степени протеолиза.

Способ 1

Вкратце, в 384-луночном формате рекомбинантный белок BACE1 при конечной концентрации, составляющей 1 мкг/мл, инкубировали в течение 120 минут при комнатной температуре с 10 мкМ субстратом в буфере для инкубации (40 мМ цитратный буфер, pH 5,0, 0,04% PEG, 4% DMSO) при отсутствии или в присутствии соединения. Далее величину протеолиза непосредственно измеряли путем измерения флуоресценции в момент T=0 и T=120 (возбуждение при 320 нм и излучение при 405 нм). Результаты выражали в RFU (относительных единицах флуоресценции) в виде разницы между T120 и T0.

Кривую наилучшего приближения подбирали при помощи методики

суммы наименьших квадратов для графика зависимости % мин. контроля от концентрации соединения. На его основании можно получать значение IC_{50} (ингибирующей концентрации, вызывающей ингибирование 50% активности).

LC =медиана значений низкого контроля

= низкий контроль: реакция без фермента

HC=медиана значений высокого контроля

= высокий контроль: реакция с ферментом

% эффекта=100-[(образец-LC)/(HC-LC)*100]

% контроля=(образец/HC)*100

% мин. контроля=(образец-LC)/(HC-LC)*100

Приведенные в качестве примера следующие соединения тестировали главным образом, как описано выше, и они проявляли следующую активность.

ТАБЛИЦА 7

Соед. №	Биохимический анализ на основе FRET - способ 1 pIC_{50}
1	5,58
2	8,64
3	7,29
4	6,07
5	7,27
6	6,84
7	7,1
8	7,89
9	7,11
10	8,41
11+12+13 +14	6,84
11	6,86
12	5,17
13	<5
14	7,93
15	8,01
16	6,59
17	7,51
18	5,24
19	6,42
20	8,52
21	8,86

Соед. №	Биохимический анализ на основе FRET - способ 1 pIC_{50}
22	8,95
23	5,78
24	7,04
25	8,62
26	7,83
27	7,38
28	5,94
29a	6,06
29b	7,3
30	7,8
31	8,77
32	8,98
33	8,37
34	5,44
35	8,43
36	8,37
37	8,43
38	8,41
39	8,89
40	8,34
41	8,66
42	8,42

Соед. №	Биохимический анализ на основе FRET - способ 1 pIC_{50}
43	8,04
44	8,44
45	8,5
47	8,45
48	<5

Соед. №	Биохимический анализ на основе FRET - способ 1 pIC_{50}
48a	7,62
48b	6,48
49a	7,47
49b	6,77

КЛЕТОЧНЫЙ АНАЛИЗ αLISA НА КЛЕТКАХ SKNBE2

В двух анализах αLisa количественно определяли уровни Abeta 1-42, продуцированного и секретированного в среду клеток SKNBE2 нейробластомы человека. Анализ основан на SKNBE2 нейробластомы человека, экспрессирующих белок-предшественник амилоида дикого типа (hAPP695). Соединения разбавляли и добавляли к данным клеткам, инкубировали в течение 18 часов, а затем осуществляли измерения количества Abeta 1-42. Количество Abeta 1-42 измеряли с помощью сэндвич-αLisa. αLisa представляет собой сэндвич-анализ с использованием биотинилированного антитела AbN/25, связанного с покрытыми стрептавидином гранулами, и антитела cAb42/26, конъюгированного с гранулами-акцепторами, для определения Abeta 1-42 соответственно. В присутствии Abeta 1-42 гранулы приближаются друг к другу. Возбуждение гранул-доноров вызывает высвобождение молекул синглетного кислорода, что запускает каскад переноса энергии на гранулы-акцепторы, приводящий в результате к излучению света. Излучение света измеряли после 1 часа инкубирования (возбуждение при 650 нм и излучение при 615 нм).

Кривую наилучшего приближения подбирали при помощи метода наименьших квадратов для графика зависимости % мин. контроля от концентрации соединения. На его основании можно получать значение IC_{50} (ингибирующей концентрации, вызывающей ингибирование 50% активности).

LC =медиана значений низкого контроля

=низкий контроль: клетки, предварительно инкубированные без соединения, без биотинилированного Ab в αLisa

HC=медиана значений высокого контроля

=высокий контроль: клетки, предварительно инкубированные

без соединения

% эффекта=100-[(образец-LC)/(HC-LC)*100]

% контроля=(образец/HC)*100

% мин. контроля=(образец-LC)/(HC-LC)*100

Приведенные в качестве примера следующие соединения тестировали главным образом, как описано выше, и они проявляли следующую активность.

ТАБЛИЦА 8

Соед. №	Клеточный анализ αLisa на клетках SKNBE2 Abeta 42 pIC_{50}	Клеточный анализ αLisa на клетках SKNBE2 Общий Abeta pIC_{50}
1	5,87	n.t.
2	8,83	n.t.
3	7,25	n.t.
4	6,16	n.t.
5	7,3	n.t.
6	6,62	n.t.
7	7,18	n.t.
8	7,88	n.t.
9	7,54	n.t.
10	8,95	n.t.
11+12+13+14	6,2	n.t.
11	6,47	n.t.
12	<5,05	n.t.
13	<5,05	n.t.
14	7,31	n.t.
15	8,16	n.t.
16	7,35	n.t.
17	7,84	n.t.
18	5,45	n.t.
19	6,42	n.t.
20	8,6	8,59
21	9,09	n.t.
22	8,94	n.t.
23	5,35	n.t.
24	6,33	n.t.
25	8,43	n.t.

Соед. №	Клеточный анализ αLisa на клетках SKNBE2 Abeta 42 pIC_{50}	Клеточный анализ αLisa на клетках SKNBE2 Общий Abeta pIC_{50}
26	8,28	8,39
27	7,76	7,79
28	6,26	6,3
29a	6,07	6,74
29b	6,89	n.t.
30	7,8	7,87
31	8,72	8,75
32	9,4	9,51
33	8,32	8,37
34	5,56	5,72
35	8,51	8,55
36	8,36	8,36
37	8,46	n.t.
38	8,15	n.t.
39	8,86	8,67
40	8,73	n.t.
41	8,79	n.t.
42	8,62	n.t.
43	8,35	n.t.
44	8,94	n.t.
45	8,49	n.t.
47	7,78	n.t.
48	<5,05	<5,05
48a	7,78	n.t.
48b	6,6	n.t.
49a	7,77	n.t.
49b	7,09	n.t.

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НА ОСНОВЕ FRET ДЛЯ BACE2

Данный анализ представляет собой анализ на основе

резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET). Субстрат для данного анализа содержит "шведскую" мутацию Lys-Met/Asn-Leu сайта расщепления белка-предшественника амилоида (APP) бета-секретазой. Данный субстрат также содержит два флуорофора: (7-метоксикумарин-4-ил)уксусную кислоту (Mca), которая является донором флуоресценции с длиной волны возбуждения 320 нм и излучением при 405 нм, и 2,4-динитрофенил (Dnp), который является соответствующим акцептором-гасителем. Расстояние между этими двумя группами выбирали таким образом, чтобы при световом возбуждении энергия флуоресценции донора в значительной степени гасилась акцептором посредством резонансного переноса энергии. При расщеплении бета-секретазой флуорофор Mca отделяется от гасящей группы Dnp, возобновляя полный выход флуоресценции донора. Увеличение флуоресценции линейно зависит от степени протеолиза.

Вкратце, в 384-луночном формате рекомбинантный белок BACE2 в конечной концентрации, составляющей 0,4 мкг/мл, инкубировали в течение 450 минут при комнатной температуре с 10 мкМ субстратом в буфере для инкубации (50 мМ цитратный буфер, pH 5,0, 0,05% PEG, без DMSO) при отсутствии или в присутствии соединения. Далее величину протеолиза непосредственно измеряли путем измерения флуоресценции в момент T=0 и T=450 (возбуждение при 320 нм и излучение при 405 нм). Результаты выражали в RFU (относительных единицах флуоресценции) в виде разницы между T450 и T0.

Кривую наилучшего приближения подбирали при помощи метода наименьших квадратов для графика зависимости % мин. контроля от концентрации соединения. На его основании можно получать значение IC_{50} (ингибирующей концентрации, вызывающей ингибирование 50% активности).

LC =медиана значений низкого контроля

= низкий контроль: реакция без фермента

HC=медиана значений высокого контроля

=высокий контроль: реакция с ферментом

% эффекта=100-[(образец-LC)/(HC-LC)*100]

% контроля=(образец/HC)*100

% мин. контроля=(образец-LC)/(HC-LC)*100

Приведенные в качестве примера следующие соединения тестировали главным образом, как описано выше, и они проявляли следующую активность.

ТАБЛИЦА 9

Соед. №	Биохимический анализ pIC_{50} на основе FRET
1	<5
2	7,86
3	6,27
4	5,24
5	6,38
6	6,27
7	6,25
8	7,15
9	6,29
10	7,66
11+12+13+14	5,75
11	6,05
12	<5
13	<5
14	6,94
15	7,18
16	5,87
17	7,03
18	<5
19	6,52
20	8,52
21	8,3
22	8,28
23	5,33
24	6,01
25	8,69

Соед. №	Биохимический анализ pIC_{50} на основе FRET
26	7,96
27	6,41
28	<5
29a	6,11
29b	7,53
30	7,61
31	8,58
32	7,94
33	8,45
34	5,37
35	7,35
36	7,55
37	7,49
38	8,38
39	7,6
40	8,48
41	7,78
42	7,65
43	7,19
44	8,47
45	7,87
47	8,36
48	<5
48a	6,35
48b	5,14
49a	6,49
49b	5,72

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ НА СОБАКАХ ПОРОДЫ БИГЛЬ

Тестируемые соединения испытывали для оценки влияния на профиль бета-амилоида в цереброспинальной жидкости (CSF) собак после введения однократной дозы в комбинации с последующим наблюдением за фармакокинетикой (PK) и оценкой ограниченной безопасности.

Для каждого из соединений 20, 21, 22 или 41 четырем собакам породы бигль (2 кобеля, 2 суки) вводили дозу среды-носителя (1 мл/кг 20% водного раствора циклодекстрина) и 12 собакам породы бигль (2 кобеля и 2 суки на каждую группу дозировки) вводили тестируемые соединения следующим образом:

Соединение	Доза
20	0,16, 0,63 и 1,25 мг/кг в 0,16, 0,63 и 1,25 мг/мл 20% водного раствора циклодекстрина натощак
22	0,02, 0,08 и 0,31 мг/кг в 0,02, 0,08 и 0,31 мг/мл 20% водного раствора циклодекстрина натощак
21	0,08, 0,31 и 0,63 мг/кг в 0,08, 0,31 и 0,63 мг/мл 20% водного раствора циклодекстрина натощак
41	0,16, 0,31 и 1,25 мг/кг в 0,16, 0,31 и 1,25 мг/мл 20% водного раствора циклодекстрина натощак

В случае соединений 39, 33 и 31 двум собакам породы бигль (1 кобель, 1 сука) вводили дозу среды-носителя (1 мл/кг 20% водного раствора циклодекстрина) и 4 собакам породы бигль (2 кобеля и 2 суки) вводили дозу тестируемого соединения (2, 39, 33, 31 или 32) (0,31 мг/кг в 0,31 мг/мл 20% водного раствора циклодекстрина) натощак.

CSF отбирали у бодрствующих животных непосредственно из бокового желудочка с помощью канюли, которую ввинчивали в череп и накрывали подкожной тканью и кожей, до и через 4, 8, 25 и 49 часов после введения дозы. Через восемь часов после введения дозы животных допускали к их обычному корму в течение 30 минут. Отбирали кровь для последующего наблюдения PK (0,5, 1, 2, 4, 8, 25 и 49 часов) и отбирали образцы сыворотки для биохимических исследований до и через 8 и 25 ч. после введения дозы. Образцы CSF использовали для измерения уровня Abeta 1-37, Abeta 1-38, Abeta 1-40 и Abeta 1-42. Результаты обобщены в таблице 10 ниже.

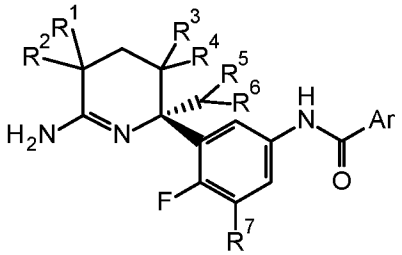
Таблица 10

Соед. №	% снижения уровня Abeta 1-42 через 8 ч. после введения дозы по сравнению с собственным исходным уровнем	% снижения уровня Abeta 1-42 через 24 ч.[a] или 25 ч.[b] после введения дозы по сравнению с собственным исходным уровнем	% снижения уровня Abeta 1-42 через 49 ч. после введения дозы по сравнению с собственным исходным уровнем	Доза (мг/кг)
2	56			0,31
20	54	44[a]	-	0,16
	75		29	0,63
	77		65	1,25
22	Влияния не наблюдали			0,02
	50	54[a]	-	0,08
	78		71	0,31
41	71	26[b]	-	0,16
	78	49[b]	-	0,31
	89		41	1,25
39	53	44[b]	-	0,31
21	49			0,08
	78	69[b]	-	0,31
	70			0,63
32	76			0,31
33	34			0,31
31	31			0,31

Отмечали % снижения уровня через 8 ч. и в последний момент времени, при котором наблюдали значимое снижение (>20% снижение).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



(I),

или его таутомер или стереоизомерная форма, где

R^1 выбран из группы, состоящей из $-C_{1-3}$алкила, $-C_{1-3}$алкил-F и фтора;

R^2 выбран из группы, состоящей из $-SO_2C_{1-3}$алкила, $-SO_2$циклопропила, -CN,

$-OC_{1-3}$алкила, CF_3 и $-SO(NCH_3)CH_3$;

Ar представляет собой гомоарил или гетероарил;

где гомоарил представляет собой фенил или фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, C_{1-3}алкилокси, циклопропилокси, (циклопропил)C_{1-3}алкилокси, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалогенциклопропила, полигалогенциклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси, полигалоген-C_{1-3}алкилокси, моногалогенциклопропилокси, полигалогенциклопропилокси, (C_{1-3}алкилокси)C_{1-3}алкилокси, (циклопропилокси)C_{1-3}алкилокси и $HC{\equiv}CCH_2O$;

гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, фуранила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксазолила, изоксазолила и оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, C_{2-3}алкинила, C_{1-3}алкилокси, циклопропилокси, (циклопропил)C_{1-3}алкилокси, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалогенциклопропила, полигалогенциклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси, полигалоген-C_{1-3}алкилокси,

моногалогенциклопропилокси, полигалогенциклопропилокси, (C_{1-3}алкилокси)C_{1-3}алкилокси, (циклопропилокси)C_{1-3}алкилокси и $HC{\equiv}CCH_2O$;

каждый из R^3, R^4, R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из H, фтора, метила и метокси; и

R^7 представляет собой водород или фтор;

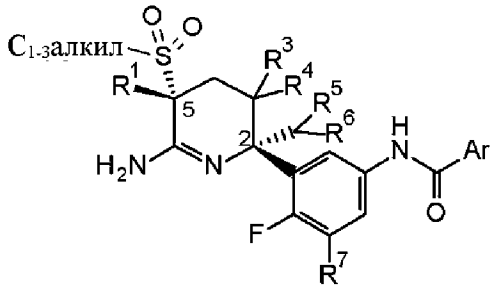
или его фармацевтически приемлемая соль присоединения или сольват.

2. Соединение по п. 1, где R^2 представляет собой $-SO_2C_{1-3}$алкил,

$-SO_2$циклопропил или -CN.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где $>CR^3R^4$ представляет собой $>CH_2$, >CHF, $>CF_2$ или $>C(CH_3)F$, и $-CHR^5R^6$ представляет собой $-CH_3$, $-CH_2F$ или $-CHF_2$.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся формулой (I^I),



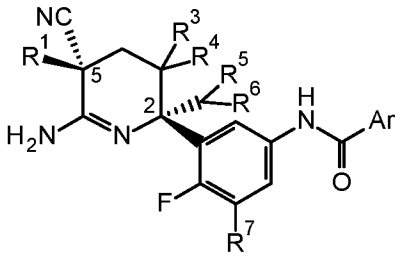
(I^I),

где R^1, и R^3 - R^7, и Ar определены в любом из пп. 1-3.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^2 представляет собой $-SO_2CH_3$,

$-SO_2CH_2CH_3$ или $-SO_2CH(CH_3)_2$.

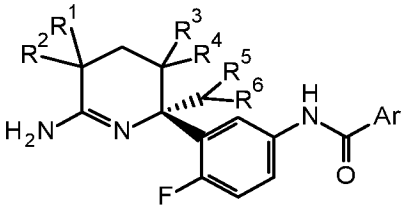
6. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся формулой (I^{II}),



(I^{II}),

где R^1, и R^3 - R^7, и Ar определены в любом из пп. 1-3.

7. Соединение по п. 1 формулы (I), характеризующееся формулой (I-a),



(I-a),

или его таутомер или стереоизомерная форма, где

R^1 представляет собой C_{1-2}алкил или фтор;

R^2 представляет собой $-SO_2C_{1-3}$алкил, $-SO_2$циклопропил, -CN, $-OC_{1-3}$алкил, CF_3 или $-SO(NCH_3)CH_3$;

Ar представляет собой гомоарил или гетероарил;

где гомоарил представляет собой фенил или фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, C_{1-3}алкилокси, циклопропилокси, (циклопропил)C_{1-3}алкилокси,

моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалогенциклопропила, полигалогенциклопропила, моногалоген-C_{1-3}алкилокси-, полигалоген-C_{1-3}алкилокси, моногалогенциклопропилокси,

полигалогенциклопропилокси, (C_{1-3}алкилокси)C_{1-3}алкилокси, (циклопропилокси)C_{1-3}алкилокси и $HC{\equiv}CCH_2O$-;

гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, фуранила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксазолила, изоксазолила и оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-3}алкила, циклопропила, C_{2-3}алкинила,

C_{1-3}алкилокси, циклопропилокси, (циклопропил)C_{1-3}алкилокси, моногалоген-C_{1-3}алкила, полигалоген-C_{1-3}алкила, моногалогенциклопропила, полигалогенциклопропила,

моногалоген-C_{1-3}алкилокси, полигалоген-C_{1-3}алкилокси, моногалогенциклопропилокси,

полигалогенциклопропилокси, (C_{1-3}алкилокси)C_{1-3}алкилокси, (циклопропилокси)C_{1-3}алкилокси и $HC{\equiv}CCH_2O$-;

каждый из R^3, R^4, R^5 и R^6 независимо выбран из H, фтора и метила;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения или сольват.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 представляет собой CH_3.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-8 и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Способ получения фармацевтической композиции по п. 9, включающий смешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-8.

11. Соединение по любому из пп. 1-8 или фармацевтическая композиция по п. 9 для применения в качестве лекарственного препарата.

12. Соединение по любому из пп. 1-8 или фармацевтическая композиция по п. 9 для применения в лечении или предупреждении болезни Альцгеймера (AD), умеренного когнитивного нарушения, угасания, деменции, деменции с тельцами Леви, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с инсультом, деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, или деменции, ассоциированной с бета-амилоидом.

13. Способ лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, умеренного когнитивного нарушения, угасания, деменции, деменции с тельцами Леви, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с инсультом, деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, и деменции, ассоциированной с бета-амилоидом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-8 или фармацевтической композиции по п. 9.

14. Способ модулирования активности фермента, расщепляющего

амилоид по бета-сайту, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-8 или фармацевтической композиции по п. 9.

15. Применение соединения по любому из пп. 1-8 или фармацевтической композиции по п. 9 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера (AD), умеренного когнитивного нарушения, угасания, деменции, деменции с тельцами Леви, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с инсультом, деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, или деменции, ассоциированной с бета-амилоидом.

По доверенности